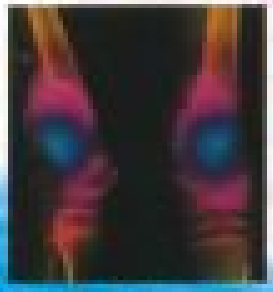
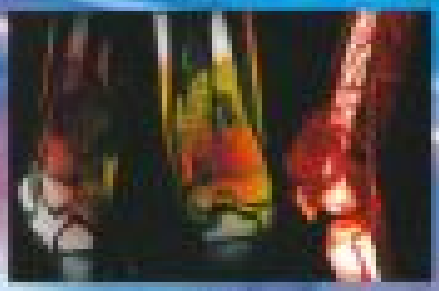
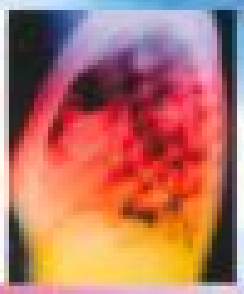
Osteosarcoma

Araceli Castellanos Toledo







Editorial AMB

OSTEOSARCOMA

Osteosarcoma

Araceli Castellanos Toledo

Oncóloga Pediatra. Médico Adscrito del Servicio de Oncología Médica,
Instituto Nacional de Pediatría.
Fundadora y Coordinadora General del Grupo Mexicano de Osteosarcoma.
Coordinadora Asociada del Protocolo Técnico Nacional para el
Tratamiento del Osteosarcoma del Seguro Popular.
Coordinadora Institucional del Protocolo de Tratamiento
del Osteosarcoma del Instituto Nacional de Pediatría.

Coautores:

Armando B. Martínez Ávalos

Oncólogo Pediatra. Médico Adscrito del Servicio de Oncología Médica
del Instituto Nacional de Pediatría.
Coordinador del Protocolo Técnico Nacional para el Tratamiento
del Osteosarcoma del Seguro Popular.

Rodolfo R. Rodríguez Jurado

Patólogo Pediatra. Jefe del Departamento de Anatomía Patológica
del Instituto Nacional de Pediatría.
Investigador Asociado en Ciencias Médicas "C",
Institutos Nacionales de Salud, SS.

Editorial
Alfil

Osteosarcoma
Todos los derechos reservados por:
© 2014 Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e–mail: alfil@editalfil.com
www.editalfil.com

ISBN: 978–607–741–115–4

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Editor:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión editorial:
Berenice Flores, Irene Paiz

Revisión técnica:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Diseño de portada:
Arturo Delgado

Dibujos:
Alejandro Rentería

Impreso por:
Impresiones Editoriales FT, S. A. de C. V.
Calle 31 de Julio Manz. 102 Lote 1090, Col. Leyes de Reforma
09310 México, D. F.
Mayo de 2014

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Colaboradores

Dr. Daniel Carrasco Daza†
Patólogo Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría. Jefe del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría.
Capítulo 8

Dra. Araceli Castellanos Toledo
Oncóloga Pediatra. Médico Adscrito del Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Pediatría. Fundadora y Coordinadora General del Grupo Mexicano de Osteosarcoma. Coordinadora Asociada del Protocolo Técnico Nacional para el Tratamiento del Osteosarcoma del Seguro Popular. Coordinadora Institucional del Protocolo de Tratamiento del Osteosarcoma del Instituto Nacional de Pediatría.
Capítulos 6, 11, 17

Alexander J. Chou, MD
Assistant Professor of Pediatrics, Weill Cornell Medical College, M9 Unit Physician Leader, Memorial Sloan–Kettering Cancer Center. Training Program Director, Fellowship in Pediatric Hematology/Oncology. Memorial Sloan–Kettering Cancer Center, Department of Pediatrics. New York, NY, EUA.
Capítulo 14

Dr. Armando De Uña Flores
Radiólogo Pediatra. Adscrito al Departamento de Radiología, Instituto Nacional de Pediatría.
Capítulo 4

Dra. Susana Leticia Elizalde Velázquez
Radióloga Pediatra. Subdirectora de Radiodiagnóstico, Hospital Infantil Teletón de Oncología.
Capítulo 4

Ricardo J. Flores, MD
Pediatric Hematology–Oncology. Texas Children's Cancer and Hematology Centers. Houston, TX, EUA. *Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Hematology–Oncology, Baylor College of Medicine.*
Capítulo 15

Dr. Ricardo Gómez Martínez
Oncólogo Pediatra, Centro Médico de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal.
Capítulo 16

Dr. Daniel Hernández Arrazola
Cirujano Oncólogo Pediatra. Médico Adscrito del Servicio de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Pediatría.
Capítulo 9

Dr. Norman Jaffe
Pediatric Oncology Department. MD Anderson Cancer Center/Children's Cancer Hospital, Houston, TX, EUA.
Prólogo

Dr. Carlos Alberto Leal Cavazos
Oncólogo Pediatra. Jefe de la Clínica de Osteosarcoma, Hospital Infantil Teletón de Oncología.
Capítulo 11

Dr. Pablo Lezama del Valle
Cirujano Pediatra Oncólogo. Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica, Departamento de Cirugía General, Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", Instituto Nacional de Salud. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Cirugía Oncológica Pediátrica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
Capítulo 10

Dr. Aramis López Durán
Cirujano Ortopedista Pediatra. Médico Adscrito del Servicio de Ortopedia, Instituto Nacional de Pediatría.
Capítulo 9

Dr. Armando Martínez Ávalos
Oncólogo Pediatra. Médico Adscrito del Servicio de Oncología Médica del Instituto Nacional de Pediatría. Coordinador del Protocolo Técnico Nacional para el Tratamiento del Osteosarcoma del Seguro Popular.
Capítulos 5, 7

Dr. José Méndez Venegas
Psicooncólogo Pediatra. Coordinador de Psicooncología, Hospital Infantil Teletón de Oncología. Presidente de la Sociedad Mexicana de Psicooncología.
Capítulo 17

Paul A. Meyers, MD
Professor of Pediatrics, Weill Cornell Medical College. Vice Chair, Department of Pediatrics, Memorial Sloan–Kettering Cancer Center, New York, NY, EUA.
Capítulo 14

Héctor L. Monforte Muñoz, MD
Pathologist, Anatomic Pathology Department, Pathology and Laboratory Medicine. All Children's Hospital, Johns Hopkins Medicine. St. Petersburg, FL, EUA.
Capítulo 2

Dr. Daniel Ortiz Morales
Oncólogo Pediatra. Exresidente de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría.
Capítulo 7

Dr. José Martín Palacios Acosta
Cirujano Oncólogo Pediatra. Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Pediatría. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Cirugía Oncológica Pediátrica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM.
Capítulo 9

Dra. Jimena Quinzaños Fresnedo
Especialista en Rehabilitación Neurológica. Maestra en Ciencias Médicas. Instituto Nacional de Rehabilitación.
Capítulo 17

Dra. Cecilia Ridaura Sanz
Patóloga Pediatra. Jefe del Servicio de Patología Postmortem, Departamento de Patología. Vocal Suplente del Comité de Mortalidad, Instituto Nacional de Pediatría. Investigador del Sistema Nacional de Investigadores Nivel II. Profesora de la Asignatura de Patología Pediátrica de la UNAM. Profesora de medio tiempo en la Maestría en Rehabilitación Neurológica de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, D. F.
Capítulo 8

Carlos Rodríguez Galindo, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics, Harvard Medical School. Pediatric Hematologist/Oncologist, Solid Tumor Center, Dana–Farber Cancer Institute/Children's Hospital Boston, Children's Hospital Cancer Care. Boston, MA, EUA. *Director, Solid Tumor Program. Medical Director, Clinical Translational Investigative Program. Program Leader, Experimental Therapeutic Associate Professor of Pediatrics, Harvard Medical School.*
Capítulo 13

Dr. Rodolfo Rodríguez Jurado
Patólogo Pediatra. Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Pediatría. Investigador Asociado en Ciencias Médicas "C", Institutos Nacionales de Salud, SS.
Capítulo 3

Dra. Lourdes Vega Vega
Oncóloga Pediatra. Directora Médica, Hospital Infantil Teletón de Oncología.
Capítulo 12

Lisa L. Wang, MD
Pediatric Hematology–Oncology. Texas Children's Cancer and Hematology Centers, Houston, TX, EUA. *Director, Bone Tumor Program and Clinical Leader, Musculoskeletal Tumor Clinic, Texas Children's Cancer Center. Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Hematology–Oncology, Baylor College of Medicine. Member of the Children's Oncology Group, Bone Tumor Committee. Principal Investigator for EURAMOS Protocol.*
Capítulo 15

Dra. Marta Zapata Tarrés
Oncóloga Pediatra. Doctora en Ciencias Médicas. Médico Adscrito del Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Pediatría.
Capítulo 1

Contenido

	Prólogo ..... *Norman Jaffe*	**IX**
Capítulo 1.	**Epidemiología y biología** ..... *Marta Zapata Tarrés*	**1**
Capítulo 2.	**Patología molecular en el osteosarcoma** ..... *Héctor L. Monforte Muñoz*	**11**
Capítulo 3.	**Diagnóstico morfológico y clasificación del osteosarcoma** ..... *Rodolfo Rodríguez Jurado*	**25**
Capítulo 4.	**Diagnóstico por imagen del osteosarcoma** ..... *Susana Leticia Elizalde Velázquez, Armando De Uña Flores*	**35**
Capítulo 5.	**Osteosarcoma en el preadolescente** ..... *Armando Martínez Ávalos*	**57**
Capítulo 6.	**Osteosarcoma en el adolescente y en el adulto joven** ..... *Araceli Castellanos Toledo*	**65**
Capítulo 7.	**Evaluación clínica y por imagen de la respuesta del osteosarcoma al tratamiento neoadyuvante** ..... *Armando Martínez Ávalos, Daniel Ortiz Morales*	**91**
Capítulo 8.	**Evaluación anatomopatológica de los osteosarcomas tratados con quimioterapia** ..... *Cecilia Ridaura Sanz, Daniel Carrasco Daza*	**101**
Capítulo 9.	**Aspectos generales y estrategias específicas en el tratamiento quirúrgico del tumor primario en osteosarcoma** ..... *José Martín Palacios Acosta, Aramis López Durán, Daniel Hernández Arrazola*	**111**
Capítulo 10.	**Aspectos quirúrgicos generales y estrategias para mejorar el pronóstico en el tratamiento de las metástasis pulmonares en osteosarcoma** ..... *Pablo Lezama del Valle*	**133**
Capítulo 11.	**Tratamiento del osteosarcoma no metastásico** ..... *Carlos Alberto Leal Cavazos, Araceli Castellanos Toledo*	**141**
Capítulo 12.	**Tratamiento del osteosarcoma metastásico** ..... *Lourdes Vega Vega*	**147**
Capítulo 13.	**Tratamiento del osteosarcoma en recaída** ..... *Carlos Rodríguez Galindo*	**153**

Capítulo 14. Nuevos fármacos y estado actual de la investigación en el tratamiento del osteosarcoma: nuevas ideas para una vieja enfermedad 161
Alexander J. Chou, Paul A. Meyers

Capítulo 15. Osteosarcoma secundario 171
Ricardo J. Flores, Lisa L. Wang

Capítulo 16. Efectos tardíos en supervivientes de osteosarcoma 183
Ricardo Gómez Martínez

Capítulo 17. Rehabilitación integral del paciente con osteosarcoma 189
José Méndez Venegas, Jimena Quinzaños Fresnedo, Araceli Castellanos Toledo

Índice alfabético 201

Prólogo

Norman Jaffe

En el último siglo se han logrado avances muy importantes en el tratamiento del osteosarcoma. Estos avances se debieron a la convergencia de descubrimientos en diversas disciplinas encaminados al tratamiento de esta enfermedad. Estas disciplinas fueron muy efectivas al integrarse como estrategias multidisciplinarias. En este prólogo se relatan algunos de los descubrimientos en cirugía, radioterapia y quimioterapia. Se reconocen también otros servicios relacionados, así como las estrategias auxiliares de apoyo.

CIRUGÍA PARA LA ABLACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

En 1879, en Filadelfia, Samuel Gross publicó un artículo titulado "Sarcoma de huesos largos basado en un estudio de ciento sesenta y cinco casos".[1] Es probable que la mayoría de los casos, si no es que todos, hayan sido de osteosarcoma. Proponía la amputación temprana pese a una mortalidad perioperatoria de 30%. En su experiencia el salvamento de la extremidad daba lugar, irremediablemente, a la recurrencia local, a metástasis a distancia y a la muerte. Pese a este enfoque tan agresivo, no mejoraron las tasas de supervivencia. La amputación se mantuvo como la forma "estándar y aceptada" de tratamiento por los siguientes 60 a 70 años.

Esto dio lugar a percatarse de que ya había micrometástasis pulmonares silenciosas en la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico. Estas metástasis no lograban verse con estudios radiológicos convencionales, sino que aparecían entre seis y nueve meses después de la amputación y eran las responsables del fallecimiento de los enfermos. Así, pese a una presentación local del osteosarcoma, tenía que ser considerado como un padecimiento sistémico que requería un tratamiento también sistémico para ser curado.

En 1895 ocurrió un descubrimiento fundamental, que fue el de los rayos X hecho por Roentgen.[2] Se usaron para el diagnóstico y tratamiento de los tumores de hueso. Esto dio lugar a perennes discusiones acerca de los sitios óptimos para la ablación del tumor primario, métodos para prevenir la recurrencia local y para mejorar la supervivencia. Las discusiones se centraron sobre todo en los tumores originados en el fémur distal y en la tibia proximal (que son los sitios más comunes de presentación del osteosarcoma).[3,4]

La incidencia de la recurrencia local se documentó, en general, entre 14 y 16%, y tal vez haya sido mayor debido a las metástasis "no detectadas" y a la diseminación intramedular del tumor no diagnosticada.[5–7] Como resultado, la desarticulación o la amputación a través de la articulación proximal al hueso afectado fueron consideradas como el mejor método para el control local. Esto fue desafortunado, ya que la amputación transmedular con un muñón residual extendido mejoraba la restauración funcional, pero al parecer hacía que aumentara el riesgo de falla local.

La revisión de los datos publicados concernientes a la desarticulación y la amputación transmedular en esa etapa reveló tasas de curación similares.[8] Esta observación, junto con el descubrimiento de quimioterapia efectiva para tratar el osteosarcoma (véase más adelante), llevó al hecho de adoptar a la amputación transmedular como el procedimiento estándar siempre que fuese

posible.[8,9] La estrategia fue defendida por los descubrimientos emergentes y los avances en la centelleografía ósea y en la tomografía axial computarizada como medios diagnósticos.[10–12] Se aconsejaba que el corte transversal del hueso con tumor se hiciera a 7 cm de la lesión visualizada en la centelleografía o en otros estudios de imagen confiables, y que los bordes libres de tumor se confirmaran en cortes congelados y con legrados. La práctica se mantuvo con el descubrimiento y el uso extendido de la resonancia magnética nuclear.

La administración de quimioterapia fue otro impulso para considerar la resección en bloque y la extirpación local extensa para salvar la extremidad. El salvamento de la extremidad no era un procedimiento nuevo. Ya había sido investigado e intentado antes por cirujanos ortopedistas estadounidenses, sobre todo por Parrish y Phemister.[3,13] Sin embargo, la recurrencia local era una complicación frecuente que tendía a desalentar su aceptación general. Esta complicación disminuyó de manera espectacular con el uso efectivo de quimioterapia (neoadyuvante) preoperatoria. La implementación de este procedimiento se basaba en el entendimiento de que se lograrían bordes libres de tumor sin sacrificar los principios de la cirugía para el cáncer. La mala cirugía oncológica no podía excusarse en el hecho de que la quimioterapia sería un buen sustituto de una resección quirúrgica incompleta o inadecuada del tumor. A esto le siguieron las mejoras en las prótesis para salvar la extremidad. Se estima que en la actualidad a alrededor de 80% de los pacientes recién diagnosticados se les hace un procedimiento para salvar la extremidad. Así se establecieron los criterios de elegibilidad.

RADIOTERAPIA PARA EL TUMOR PRIMARIO

La aparición constante de metástasis pulmonares tras la resección del tumor primario y los inevitables desenlaces funestos llevaron a los investigadores a mediados del siglo pasado a utilizar la radioterapia para el control local del tumor.[14–16] La intención era evitar que los pacientes con posibilidades de presentar metástasis pulmonares sufriesen mutilaciones innecesarias. Se utilizó una dosis de 7 000 a 8 000 rads con equipo de supervoltaje, y la cirugía ablativa se realizaba de cuatro a seis meses después si no había metástasis. En raros casos se evitaba la cirugía si no surgían metástasis, y el control local era excepcionalmente bueno. Sin embargo, no siempre se lograba ese control local, y a menudo se requería la amputación como medida paliativa. Invariablemente terminaban por aparecer las metástasis pulmonares sin que se notaran cambios en la tasa de supervivencia.

RADIOTERAPIA PARA METÁSTASIS PULMONARES

En 1962 Francis informó de la desaparición de las metástasis pulmonares en un paciente sometido a radioterapia.[17] Sin embargo, se vio como un caso aislado. D'Angio notó que la radioterapia pulmonar bilateral profiláctica con dosis de 400 a 1 000 rads no era útil para prevenir el desarrollo de metástasis pulmonares.[18] En la Clínica Mayo también se recurrió a la radioterapia pulmonar para destruir las micrometástasis pulmonares, sin que tampoco hubiese cambios en la supervivencia en el largo plazo.[19]

INMUNOTERAPIA

Esta estrategia se reconoce como un componente integral del arsenal para destruir tumores microscópicos. Se publicaron varios estudios preliminares que utilizaron esta estrategia en el osteosarcoma; sin embargo, la mayor parte carecieron de información sobre el seguimiento. A la fecha su papel en el tratamiento del osteosarcoma espera más estudio. Morton inició un estudio de inmunización específica con BCG (citado por Friedman y Carter).[20] Marsch logró una mejoría temprana en la supervivencia libre de enfermedad y en la mediana del tiempo hasta las metástasis con la inmunoterapia.[21] Marcove investigó una vacuna de células lisadas para destruir pequeños focos de tumor luego de la extirpación de la mayor parte del tumor. Resultados preliminares indicaron que un número alentador de pacientes seguían sin la enfermedad, comparados con una serie de control y con los pacientes tratados con vacuna de sangre entera.[22] Southam investigó tres vacunas obtenidas de un tumor autógeno: homogenado de tumor tratado con luz ultravioleta (vacuna UV), suspensión de células tumorales radiadas con rayos gamma (vacuna gamma) y una suspensión de células radiadas de un cultivo de tejidos (vacuna TC). Los resultados preliminares registraron mejoría en la supervivencia con las vacunas UV

y TC.[23] Fudenberg describió mejoría o estabilización de la enfermedad con factor de transferencia obtenido de linfocitos de donadores cuya sangre mostrara una potente inmunidad mediada por células contra el tumor.[24] Strander investigó interferón para la prevención de metástasis pulmonares.[25] Sus estudios estimularon que resurgiera el interés ante un posible papel de la inmunoterapia, y en un reciente protocolo de EURAMOS se ha incorporado al interferón (véase más adelante).

QUIMIOTERAPIA

El descubrimiento de agentes quimioterapéuticos efectivos para el osteosarcoma fue un parteaguas en la búsqueda de una cura para esta enfermedad. Antes de la década de 1960 se consideraba que el osteosarcoma era un tumor quimiorresistente. Los agentes utilizados mostraron resultados inconsistentes, mediocres o no confirmados. Fueron la mostaza de L–fenilalanina,[26,27] mitomicina C,[28,29] ciclofosfamida[30–32] y 5–fluorouracilo.[33] Sin embargo, a principios de la década de 1970 se anunció que dos agentes tenían actividad promisoria: doxorrubicina y metotrexato en dosis elevadas con rescate con leucovorín.[34,35] Esto fue seguido del descubrimiento de otros agentes activos. Actualmente se utilizan cuatro tipos de agentes: doxorrubicina, metotrexato en dosis elevadas con leucovorín, cis–diaminodicloroplatino II y las oxafosfarinas (ifosfamida o ciclofosfamida).

La doxorrubicina se administra como agente único o en esquemas combinados. Los primeros informes de su actividad con dimetiltriaceno imidazol carboxamida (DTIC) produjeron respuestas en 35% a 40% de los pacientes con metástasis pulmonares. Fue un componente fundamental de los esquemas Compadri diseñados por Sutow. Estos esquemas fueron el primer intento racional en utilizar quimioterapia combinada en el osteosarcoma,[36] con 41% de supervivencia libre de enfermedad al usarse como tratamiento adjunto después de extirpación del tumor primario.[37] La doxorrubicina puede potenciar el efecto de la radioterapia.[38] También se ha administrado por la vía intraarterial.[39] Esta técnica se ve complicada por úlceras en piel, subcutáneas y musculares, por lo que se ha abandonado. Pese a su potencial para causar insuficiencia cardiaca, es un componente integral de la mayor parte de los esquemas quimioterapéuticos para el tratamiento del osteosarcoma.

El metotrexato en dosis elevadas es efectivo para erradicar las metástasis pulmonares y tratar el tumor primario. Las respuestas de la enfermedad manifiesta varían entre 25 y 30%. Como tratamiento adyuvante solo y combinado con otros agentes ha producido supervivencia libre de enfermedad de 40 a 65%.[40] Lo óptimo es administrarlo en cursos de cuatro dosis a intervalos de 10 a 14 días. Puede potenciar la acción de la radioterapia sirviendo como adjunto útil como medida paliativa. A diferencia de los demás agentes, es el único fármaco que ha sido objeto de un estudio de asignación aleatoria para comprobar su eficacia contra un agente efectivo (cis–diaminodicloroplatino II).[41]

A diferencia de la doxorrubicina, la introducción de metotrexato en dosis elevadas para el tratamiento del osteosarcoma se vio envuelta en controversia. Se usaron controles históricos (supervivencia < 10%) para comparar y demostrar su eficacia.[42] Se señaló que los testigos concurrentes hubiesen sido más precisos.[43] El argumento fue defendido con un estudio de la Clínica Mayo que utilizó controles concurrentes para comparar amputación y metotrexato frente a amputación sola. No hubo mejoría con la administración de metotrexato (supervivencia ~40% en los dos brazos).[44] El reporte atrajo la atención con publicaciones que refutaron el papel del tratamiento adyuvante en el osteosarcoma, en especial con metotrexato.[45,46] La resolución de la controversia llegó finalmente con la publicación de dos estudios en los cuales se confirmó la eficacia del tratamiento adyuvante con controles concurrentes. La supervivencia en los dos estudios que utilizaron quimioterapia adyuvante posoperatoria (metotrexato incluido) fue de ~65%; por el contrario, las curvas de los controles concurrentes se superpusieron con las de los controles históricos (supervivencia < 10%).[47–49]

Los estudios con cis–diaminodicloroplatino II (CDP) se publicaron por primera vez a finales de la década de 1970.[50,51] Fue efectivo para tratar el tumor primario y las metástasis pulmonares. La tasa de respuesta con la vía intravenosa se aproximó a 30%. Cuando se administró por la vía intraarterial como tratamiento para el tumor primario se obtuvo una tasa de respuesta de 60%.[52] En combinación con doxorrubicina, la tasa de respuesta llegó a 80%.[48] El CDP por vía intraarterial es un proceso complejo. El procedimiento se efectúa bajo anestesia general o sedación superficial en una sala de radiología. Se pueden obtener resultados similares a los logrados con la vía intraarterial luego de un periodo más prolongado (semanas) a partir de la administración de varios cursos de quimioterapia combinada por la vía intravenosa. En los últimos años se ha desvanecido el entusiasmo inicial por utilizar CDP intraarterial, aunque la estrategia es sobre todo útil para obtener una rápida respuesta en tumores complicados por fracturas patoló-

gicas, o que infiltran o están directamente adyacentes a un haz neurovascular.

A principios de la década de 1960 la ciclofosfamida fue investigada por Pinkel, quien informó de respuesta en un paciente con metástasis pulmonares.[30] Sin embargo, la radiografía que mostraba la respuesta señalaba que había lesión pulmonar en un portal de la radiación. Así, es posible que la respuesta haya sido inducida por la administración concurrente o subsiguiente de radioterapia. La ifosfamida se introdujo unos 20 años después. Es un análogo de ciclofosfamida que puede usarse en vez de ésta. Los dos fármacos son metabolizados por acroleína, que puede producir cistitis hemorrágica. Para impedir esta complicación, se administra en forma concurrente mesna, que se une a acroleína. Mesna permite administrar los medicamentos en dosis en extremo elevadas. Como consecuencia, se lograron tasas de respuesta más altas (aproximadas a 40%).[53,54] La ifosfamida y la ciclofosfamida no tienen resistencia cruzada y pueden ser sustituidas entre sí si falla alguna de las dos. A menudo estos agentes se usan en combinación con etopósido. Cantidades importantes de líquidos intravenosos deben acompañar la administración de estos dos medicamentos como medida adicional para evitar la cistitis hemorrágica. Los agentes son efectivos para tratar las metástasis pulmonares y el tumor primario, y suelen incorporarse en esquemas combinados antes y después de la cirugía.

METÁSTASIS PULMONARES

Ocurre recurrencia pulmonar en 25 a 30% de los pacientes. No se ha establecido una quimioterapia de segunda línea estándar para las metástasis pulmonares. Los pacientes en recaída suelen tratarse con gemcitabina (a menudo combinada con docetaxel). Se ha investigado un número limitado de agentes nuevos en estudios de fases I o II, como cediranib, pero aún queda por determinar su eficacia y su papel en cuanto a la posibilidad de lograr la curación.[55]

La metastasectomía pulmonar sigue siendo la mejor opción terapéutica para la recaída. La estrategia no es nueva. Se implementó hace más de 40 años y tuvo una aceptación creciente.[56] De 15 a 20% de los pacientes quedan libres de enfermedad, logrando una tasa de curación total de 75 a 85%.[57] Ante la falta de nuevos agentes quimioterápicos efectivos no ha habido cambios en las cifras de supervivencia en los últimos 35 años.

Una opción para prevenir la aparición de metástasis comenzó con una investigación hace 10 años: el liposoma de muramil tripéptido de fosfatidil etanolamina (L–MTP–PE). Es un compuesto inmunitario capaz de estimular a los macrófagos pulmonares para destruir las metástasis.[58] Se investigó en un estudio de asignación aleatoria con diseño factorial 2 x 2 en el cual los pacientes fueron asignados, en un inicio, para recibir ifosfamida o ifosfamida más L–MTP–PE como tratamiento preoperatorio.[57] Los pacientes recibieron también doxorrubicina, metotrexato y CDP.[48] Los que recibieron ifosfamida y L–MTP–PE tuvieron una supervivencia libre de eventos de 72% a los cinco años, en tanto que los que no recibieron L–MTP–PE tuvieron una supervivencia de 64%.[57] El fármaco está autorizado en Europa y México. Se puede conseguir en forma compasiva como medicamento nuevo en investigación (IND) en EUA.

Se ha investigado al 9NC liposomal como tratamiento inhalado para las metástasis pulmonares en un paciente. La estrategia no logró ninguna respuesta. El *Pediatric Oncology Group* investigó el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM–CSF); no logró ningún efecto inmunoestimulante sobre las metástasis pulmonares, lo que pudo haber resultado en un mejor desenlace después de la recaída.[59,60]

Con el uso de agentes efectivos combinados con diversas estrategias y combinaciones, de 60 a 75% de los pacientes logran supervivencia libre de enfermedad a los cinco años.[61,62] No ha cambiado este resultado en los últimos 30 años. Para resolver este problema un grupo de estudio multidisciplinario europeo y estadounidense para osteosarcoma se organizó en un proyecto en colaboración: EURAMOS (INT–0133).[62] Al principio todos los pacientes reciben la misma quimioterapia adyuvante. El estudio está diseñado para determinar si se puede mejorar el pronóstico en los que responden mal al modificar el esquema posoperatorio. Todos los pacientes reciben metotrexato, doxorrubicina y cisplatino neoadyuvante. Los que responden mal son asignados en forma aleatoria para recibir el mismo tratamiento previo a la cirugía en el posoperatorio, con o sin ifosfamida y etopósido. Los que responden bien reciben el mismo tratamiento previo a la cirugía en el posoperatorio, pero son asignados para recibir (o no) interferón de mantenimiento o tan sólo "observación."

Por desgracia, los beneficios de la quimioterapia no han sido del todo satisfactorios. Aunque la quimioterapia ha erradicado las metástasis pulmonares o modificado el patrón de aparición en un número importante de pacientes, ha permitido el surgimiento de clonas resistentes en sitios pulmonares y extrapulmonares. Muchos de estos enfermos han tenido complicaciones que re-

quieren medidas paliativas intensivas. La radioterapia, a menudo con metotrexato o CDP, o el uso de samario, han sido útiles como medidas paliativas. Junto con los descubrimientos del último siglo está la introducción de los nuevos antibióticos, nuevos estudios de imagen y mejoras en las prótesis.[63] Las muy importantes medidas de sostén han acompañado al descubrimiento de quimioterapias que han mejorado la seguridad de su administración. Estos desarrollos contribuyeron a la esperanza y a nuevas expectativas de los desenlaces.

CONCLUSIÓN

En el último siglo el tratamiento y el desenlace del osteosarcoma se han modificado de manera espectacular. En tanto en el pasado más de 90% sucumbían a la enfermedad, en la actualidad sobreviven de 75 a 85% de los pacientes. Muchos son tratados con procedimientos para salvar la extremidad.

Estos eventos saludables evolucionaron, en primer lugar, a partir del descubrimiento de agentes quimioterápicos efectivos auxiliados con mejoras paralelas en las disciplinas encargadas de la atención de los pacientes.

Los avances importantes en el osteosarcoma han llegado a un *impasse.* Han sido pocos los avances en cuanto a curación, por lo que se necesitan con urgencia nuevos agentes y estrategias. No obstante, a menudo el desaliento ha acompañado al progreso, y la jornada del siglo pasado ofrece confianza y perspectiva para futuros descubrimientos.

REFERENCIAS

1. **Gross SW:** Sarcomas of the long bones: based on a study of one hundred and sixty five cases. *Am J Med Sci* 1879;8:338–377.
2. **Mould RF:** The early history X–ray diagnosis with emphasis on the contribution of physic. *Phys Med Biol* 1995;4011: 1741–1787.
3. **Parrish FF:** Treatment of bone tumor by total excision and replacement with massive autologous and homologous grafts of bone. *J Bone Joint Surg* 1879;68A:968–990.
4. **Sweetham RJ, Knowlenden J, Sneddon H:** Bone sarcoma treated by irradiation, amputation, or a combination of the two. *Br Med J* 1997;12:263–267.
5. **Dahlin DC, Coventry MB:** Osteogenic sarcoma: a study of six hundred cases, 1968. *J Bone Joint Surg* 1968;49A:101–110.
6. **Enneking WF, Kagan A:** "Skip" metastases in osteosarcoma. *Cancer* 1968;36:2192–2205.
7. **Lewis RJ, Lotz MP:** Modularly extension of osteosarcoma: implications for rational therapy. *Cancer* 1974;33:371–375.
8. **Watts HG:** Surgical management of malignant bone tumors in children. En: Jaffe N (ed.): *Bone tumors in children.* Littleton, PSG, 1974:131–142.
9. **Rosen G, Jaffe N:** Chemotherapy in malignant spindle tumors of bone. En: Jaffe N (ed.): *Bone tumors in children.* Littleton, PSG, 1974:107–130.
10. **McNeil BJ, Cassady JR, Geiser CF *et al.:*** Fluorine–18 bone scintigraphy in children with osteosarcoma or Ewing's sarcoma. *Radiology* 1966;109;627–631.
11. **Heyman S, Trever S:** Scintigraphy in pediatric bone tumors. En: Jaffe N (ed.): *Bone tumors in children.* Littleton, PSG, 1979:107–130.
12. **De Santos LA, Bernadino ME, Murray JA:** Computed tomography on the evaluation of osteosarcoma. Experience with 25 cases. *Am J Roentgenol* 1979;132:535–560.
13. **Phemister DB:** Conservative surgery in the treatment of bone tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1940;70:355–364.
14. **Ferguson AB:** Treatment of osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 1940;22:92–96.
15. **Cade S:** Osteogenic sarcoma. A study based on 113 patients. *J R Coll Surg Edinb* 1955;1:79– 111.
16. **Lee ES, MacKenzie DH:** Osteosarcoma: a study of the value of preoperative megavoltage radiotherapy. *Br J Surg* 1964;51: 252–274.
17. **Francis KC, Hutter RVP, Phillips RK *et al.:*** *N Engl J Med* 1962;266:694.
18. **De Angio GJ.** Quoted by Kinney RJ in *Semin Oncol* 1:47.
19. **Rab GT, Ivins JC, Childs DS *et al.:*** Elective whole lung irradiation in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1976; 38:939–942.
20. **Morton.** Quoted in Friedman M, Carter SK: The therapy of osteosarcoma: current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol* 1972;45:482–510.
21. **Marsh B, Flynn L, Enneking W:** Immunologic aspects of osteosarcoma and their application to therapy. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am* 1972;54(7):1367–1397.
22. **Marcove RC, Mike V, Huvos A *et al.:*** Vaccine trials in osteogenic sarcoma. A preliminary report. *Cancer* 1973;23:74–80.
23. **Southam CM:** *Front Radiat Ther Oncol* 1972;7:199.
24. **Fudenberg HH:** Dialyzable transfer factoring the treatment of human osteosarcoma: an analytical review. *Ann NY Acad Sci* 1976;255:545–556.
25. **Strander H, Bauer HC, Brosjon R *et al.:*** Long–term adjuvant interferon treatment of human osteosarcoma. A pilot study. *Acta Oncol* 1995;34(6):877–880.
26. **Sullivan MP, Sutow WW, Taylor G:** L–phenylalanine mustard as treatment for metastatic osteogenic sarcoma in children. *J Pediatr* 1963;63:227–237.
27. **Sutow WW, Sullivan MP, Wilbur JR *et al.:*** The study of adjuvant chemotherapy in osteogenic sarcoma. *J Clin Pharmacol* 1975;15:530–533.
28. **Evans AE:** Mitomycin C. *Cancer Chemother Rep* 1961;161–9.

29. **Jaffe N, Traggis D, Enríquez C:** Evaluation of mitomycin C (NSC–26980), phenylalanine mustard (NSC–16210) and vincristine (NSC–6757) in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer Chemother Rep* 1971;55:181–191.
30. **Pinkel D:** Cyclophosphamide in children with cancer. *Cancer* 1962;15:42–49.
31. **Finkelstein JZ, Hittle RE, Hammond CD:** Evaluation of a high–dose cyclophosphamide regimen in childhood tumors. *Cancer* 1969;23:1239.
32. **Haggard M:** Cyclophosphamide (NSC –26271) in the treatment of children with malignant neoplasms. *Cancer Chemother Rep* 1967;51:403–405.
33. **Groesbeck H, Budmore J:** Evaluation of 5–fluorouracil (5–FU) in surgical practice. *Am Surg* 1963;29:683–691.
34. **Bonnadonna G, Moonfardi S, De Lena M *et al.:*** Phase I and preliminary phase II evaluation of adriamycin (NSC/123127). *Cancer Res* 1970;30:2527–2582.
35. **Jaffe N:** Recent advances in the chemotherapy of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1972;30:1627–1631.
36. **Sutow WW:** Combination chemotherapy with adriamycin (NSC–123127) in primary treatment of osteogenic sarcoma. Part III. *Cancer Chemotherapy Reports* 1975;6:315–331.
37. **Herson J, Sutow WW, Elder K *et al.:*** Adjuvant chemotherapy in non metastatic osteosarcoma: a Southwest Oncology Group Study. *Med Pediatr Oncol* 1980;8(4):343–352.
38. **Cassady JR, Richter NP, Piro AJ *et al.:*** Radiation adriamycin interaction–preliminary clinical observations. *Cancer* 1975;36:946–949.
39. **Eilber FR, Grant T, Morton C:** Adjuvant chemotherapy of osteosarcoma: preoperative treatment. *Cancer Treat Rep* 1978;62:213–216.
40. **Goorin AM, Delorey M, Gelber RD *et al.:*** The Dana Farber Cancer Institute/The Children's Hospital Adjuvant Chemotherapy Trials for Osteosarcoma: three sequential studies. *Cancer Treatment Symposium* 1985;3:155–159.
41. **Van Dalen EC, van As JW, de Camargo B:** Methotrexate for high–grade osteosarcoma in children and young adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD006325.
42. **Jaffe N, Frei E III, Traggis D, Bishop Y:** Adjuvant methotrexate and citrovorin factor in osteogenic sarcoma. *N Engl J Med* 1974;291:994–997.
43. **Lang EB, Levin AS:** Is it ethical not to conduct a prospectively controlled trial of adjuvant chemotherapy in osteosarcoma? *Cancer Chemo Treat Rep* 1982;66:1699–1704.
44. **Edmonson JH, Green SJ, Ivins JC *et al.:*** A controlled pilot study of high–dose methotrexate as postsurgical adjuvant treatment for primary osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1984;2: 152–156.
45. **Carter SK:** Adjuvant chemotherapy in osteogenic sarcoma. The triumph that isn't? *J Clin Oncol* 1984;2:147–148.
46. **Link MP, Vieti JJ:** Reply: Role of chemotherapy in the treatment of osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1983;67:744–745.
47. **Link MP, Goorin AM, Miser A *et al.:*** The effect of adjuvant chemotherapy on relapse–free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600–1606.
48. **Eilber FR, Douglass HI Jr, Mendel ER *et al.:*** Adjuvant adriamycin and cisplatin in newly–diagnosed nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. *J Clin Oncol* 1986;4:353–362.
49. **Baum E, Greenberg L, Gaynon P *et al.:*** Use of cis–diamminedichloroplatinum–II (CDDP) in osteogenic sarcoma in children (Abstract C–315). *Proc AACR–ASCO* 1978;19:385.
50. **Nitschke R, Starling KA, Vats T *et al.:*** Cis–didiamminedichloroplatinum II (NSC119875). En: Childhood malignancies. A Southwest Oncology Group Study. *Med Pediatr Oncol* 1978;4:127–132.
51. **Jaffe N, Raymond AK, Ayala A *et al.:*** Effect of cumulative courses of intra arterial cis–diamminedichloroplatinun II on the primary tumor in osteosarcoma. *Cancer* 1989;63:63–67.
52. **Antman KH, Montella D, Rosenbaum C *et al.:*** Phase II trial of ifosfamide with mesna in previously treated metastatic osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1985;69:499–504.
53. **Harris MB, Cantor AB, Goorin AM:** Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease *versus* patients previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 2002;20:426–433.
54. **Fox E, Aplenc R, Bagatell R, Chum MK, Dombi E *et al.:*** A phase 1 trial and pharmacokinetic study of cediranib, an orally bioavailable pan–vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in children and adolescents with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:5174–5181.
55. **Beattie EJ Jr, Martini N, Rosen G:** The management of pulmonary metastases in children with osteogenic sarcoma with surgical resection combined with chemotherapy. *Cancer* 1975;35(3):618–621.
56. **Harting MT, Blakely ML, Jaffe N *et al.:*** Long–term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;41(10):194–199.
57. **Meyers PA, Schwartz CL. Krailo M *et al.:*** Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high–dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005;26(18):2004–2011.
58. **Kleinerman E, Jaffe N:** 2007. Unpublished data.
59. **Arndt CA, Koshkina NV, Inwards CY, Hawkins DS, Krailo MD *et al.:*** *Inhaled GM–CSF for first pulmonary recurrence of osteosarcoma; immunologic and surgical findings.* CTOS, Nov 2010, Abstr 54–830406.
60. **Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N:** Pediatr osteosarcoma: therapeutic strategies, results and prognostic factors derived from a 10–year experience. *J Clin Oncol* 1990;8(12):1988–1997.
61. **Meyers PA, Schwartz CL. Krailo M *et al.:*** Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival. A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633–638.
62. The European and American Osteosarcoma Study Group: *The EURAMOS I Trial, 2006.* http://www.euramos.org.
63. **McCarten KM, Jaffe N, Kirkpatrick JA:** The changing radiographic appearance of osteogenic sarcoma. *Ann Radiol* 1980;23:203–208.

Capítulo 1

Epidemiología y biología

Marta Zapata Tarrés

Los tumores óseos malignos representan entre 2 y 4% de los tumores malignos en las personas menores de 14 años de edad. En los adolescentes entre 15 y 19 años de edad se refiere una proporción de 6.7%. En EUA la incidencia anual es de 8.7 casos por millón en personas menores de 20 años de edad.

Los dos tipos más frecuentes son el osteosarcoma (56%) y el sarcoma de Ewing (34%). El osteosarcoma (OS) se deriva de las células mesenquimales primitivas formadoras de hueso, siendo la neoplasia más frecuente.[1] En EUA el OS se encuentra en octavo lugar de las neoplasias malignas en pediatría. Hasta 60% de los casos de OS se presentarán antes de los 25 años de edad.

En una cita del Dr. Stanford Cade, en 1955, acerca del cuidado de los niños con OS, la frustración de ese tiempo se resume de esta manera: "Señores: si los operamos mueren, si no los operamos mueren. Esta reunión debería terminar rezando". Desde 1955 el conocimiento de esta enfermedad ha aumentado y ha permitido conocer qué individuos tienen más riesgo de desarrollarla. Algunos marcadores han ayudado a clasificar a los pacientes e incluso a establecer terapias dirigidas.

EPIDEMIOLOGÍA

El OS es el tumor óseo maligno más frecuente durante la infancia. En EUA se refiere que ocupa 55% de todos los tumores malignos de hueso.[2] El OS tiene una distribución bimodal, con un pico de incidencia en la adolescencia y otro después de los 60 años de edad. El primer pico parece estar relacionado con el periodo de crecimiento de la adolescencia y el segundo con la presencia de neoplasias secundarias, sobre todo enfermedad de Paget.

Incidencia

Existen diferencias en cuanto a la incidencia reportada en el mundo. En promedio se refiere una incidencia de entre 0.2 y 0.6 casos por cada 100 000 personas. La incidencia para todas las razas y ambos sexos en el grupo de 0 a 14 años de edad es de 4 (3.5 a 4.6), mientras que en el grupo de 0 a 19 años es de 5 (4.6 a 5.6) por cada millón de personas al año.[3] Se ha observado que existen diferencias en cuanto a la distribución geográfica.[4] En los países asiáticos se han reportado tasas más bajas que en los países occidentales; asimismo, se ha observado que los japoneses que viven en Hawaii tienen tasas de OS de hasta 1.1 casos por cada 100 000 personas. Esto sugiere que los migrantes japoneses pudieran tener hábitos occidentales que elevan el riesgo de presentar este tumor, en relación con factores ambientales o estilos de vida.[5]

En 2012 en Tailandia se reportaron 3.1 casos por cada millón de menores de 19 años de edad.[6] En 1987 se publicaron las incidencias de cáncer en el mundo, en las que se describe que en España, EUA y América Latina existe una incidencia elevada. En América Latina se describe una incidencia mayor en los niños menores de 13 años de edad, en comparación con otros países. En ese estudio también se reportó que en los países asiáticos la incidencia es baja.[7]

En años recientes se ha referido que la incidencia en pacientes más jóvenes ha ido aumentando —dichas referencias son americanas y europeas.[8,9]

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En México existen pocas publicaciones relacionadas con la incidencia de OS. Se menciona que la proporción de tumores malignos en México en los pacientes del Seguro Popular entre 2006 y 2009 fue de 5.7%. Se han reportado diferencias significativas entre las regiones geográficas.

En el oeste, el noroeste y el centro del país la proporción es cercana a 5%, mientras que en el este es de 11% y en el sursureste es de 6.5%.[10]

Sexo

En general el OS es dos veces más frecuente en los niños que en las niñas. En los pacientes menores de 15 años de edad la proporción es similar entre los dos sexos.[3]

En Italia se han reportado hasta 1.4 casos por cada 100 000 mujeres, cifra que constituye una tasa elevada para lo reportado en otros sitios del mundo.

Raza

Es más frecuente en la raza negra y en las personas hispanas que en la raza blanca. La incidencia por raza reportada implica 6.8/año/millón en la raza negra, 6.5/año/millón en la raza hispana y 4.6/año/millón en la raza caucásica. El OS en la vejez es más frecuente en la raza blanca.[3]

Sitios anatómicos

El OS se presenta con más frecuencia en los huesos largos inferiores. Los sitios más frecuentes son el fémur (con 42%, de los cuales 75% ocurren en el tercio distal), la tibia (con 19%, de los cuales 80% se presentan en el tercio proximal) y el húmero (con 10%, de los cuales 90% ocurren en el tercio proximal). Otros sitios son la mandíbula (8%) y la pelvis (8%).

Esta distribución no varía con la raza ni con el sexo. Existen reportes que sugieren que el OS de mandíbula es más frecuente en la raza negra que en la raza blanca. Asimismo, existe información que sugiere que los OS de parrilla costal y huesos largos de las extremidades superiores son más frecuentes en pacientes del sexo femenino.

El OS de vértebras, pelvis y mandíbula se presenta con menos frecuencia en el sexo femenino. El OS de mandíbula es poco común en los niños y se asocia a buen pronóstico.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la etiología del OS; sin embargo, se han descrito algunos factores de riesgo que se correlacionan con su aparición.

Crecimiento

El desarrollo de OS se ha correlacionado con el crecimiento lineal del hueso. Esta asociación se basa en que el OS se presenta con mayor frecuencia en la adolescencia, momento en el que el hueso se encuentra en crecimiento acelerado. Incluso considerando que la pubertad o el pico de este crecimiento es anterior en las niñas, existe una correlación con la presentación del tumor, observándose que en las niñas la edad promedio de presentación es a los 12 años y en los niños es a los 16 años de edad.

Talla alta de los pacientes

Se ha observado que los pacientes con OS son más altos que la población general y que los tumores aparecen en las metáfisis de los huesos. Esta observación se publicó por primera vez en 1967, cuando se describió un estudio de 202 casos y controles, en los que la estatura resultó un factor de riesgo.[11] Los análisis posteriores, más estrictos en cuanto a la medición de los pacientes, demostraron en estudios de casos y controles que los controles se encontraban por arriba del percentil 90 de talla.[12] Existen estudios donde esta asociación no se confirma. El trabajo con más pacientes es el publicado por Longhi, en el que se incluyen 962 pacientes; en él se observó que la estatura resulta ser un factor de riesgo, pero únicamente en los pacientes menores de 18 años de edad. Finalmente, un metaanálisis que incluyó 1 067 pacientes de cinco estudios publicados y dos en vías de publicación describió que los individuos con talla alta (percentiles 51 al 90) tienen 1.4 veces más riesgo (IC 95% 1.13 a 1.73) de desarrollar OS que la población general y que los muy altos (arriba del percentil 90) tienen un riesgo 2.63 veces mayor (IC 95% 1.98 a 3.49). Estos estudios no han considerado la talla familiar que pudiera influir, ya que biológicamente se considera que la alteración estaría en la velocidad de crecimiento más que en la talla final.

Incluso se ha investigado si la presentación de una talla mayor en el momento del nacimiento pudiera estar relacionada con el desarrollo futuro de OS. Finalmente,

el hecho de que el OS se presente en las razas grandes de perros (gran danés y San Bernardo) se relacionó con esta teoría en algún momento.

Enfermedades óseas

El OS se ha asociado a enfermedades óseas, como displasia fibrosa, infarto óseo, osteocondroma y osteoblastoma.

Influencia hormonal

Existe asociación entre el OS y la acromegalia, enfermedad en la que existe una sobreproducción de la hormona de crecimiento. Dado que este tumor se presenta con mayor frecuencia en la adolescencia, se ha estudiado el papel de las hormonas que se elevan en esta etapa. Unas han sido las hormonas sexuales y el factor de crecimiento parecido a la insulina 1 y 2.[13]

Alto peso al nacer

Se ha estudiado la posible influencia del peso de los niños en el momento de nacer como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer. Esta hipótesis es considerada, dado que la insulina y el factor de crecimiento parecido a la insulina son fundamentales en el crecimiento fetal, describiéndose su elevación en algunas neoplasias malignas, como leucemia linfoblástica aguda y tumor de Wilms, y en algunas neoplasias en adultos, como el cáncer de próstata y de mama. En estos estudios el riesgo de desarrollar OS no es significativo, pero existe la posibilidad de que este riesgo no se haya encontrado debido al tamaño de la muestra.[14] En un estudio realizado en 2006 se analizó el papel del peso en el momento de nacer con el riesgo de desarrollar OS. Los recién nacidos con un peso mayor de 4 046 g tienen un discreto riesgo mayor (1.35, IC 95% 1.01 a 1.79) de sufrir OS.[15]

Enfermedad de Paget – remodelación ósea

La enfermedad de Paget es un trastorno metabólico del hueso relativamente común en las personas ancianas. Se caracteriza por alteraciones en la remodelación del hueso debidas a anormalidades en la regulación funcional de los osteoclastos.[16] Existe el riesgo de una transformación sarcomatosa y una mortalidad elevada. A pesar de que se sabe que en los ancianos la mitad de los casos de OS se asocian a enfermedad de Paget, se desconoce el riesgo de los pacientes con enfermedad de Paget de desarrollar OS, ya que no existen estudios de cohortes que lo sustenten.[17] Este fenómeno pudiera ser trasladado a la adolescencia, en la que el crecimiento tiene vías de señalización compartidas. Estas vías se han descrito en relación con el receptor RANK–NF–κB. También las mutaciones en SQSTM1 se han relacionado con la enfermedad de Paget familiar y con un mayor riesgo de OS. Las proteínas asociadas a ubiquitinas, como p62, se encuentran en las vías de señalización de RANK–NF–κB, lo cual promueve la osteoclastogénesis.[18]

Factores ambientales

Existen estudios que tienen el objetivo de investigar el papel que desempeña el ambiente en el desarrollo de OS. La mayor parte de estos estudios son de casos y controles, pero tienen la desventaja de mostrar un escaso tamaño de la muestra, considerando que en un millón de individuos únicamente cuatro o cinco desarrollarán OS.

Entre los factores se analizó el impacto que pudiera tener el contenido de flúor en el agua en la presentación de OS, encontrando que parece no influir. Esto se consideró tomando en cuenta que los huesos absorben el flúor, dado que se había observado *in vitro* que era un mitógeno en los osteoblastos. Incluso se ha publicado la asociación entre el consumo de flúor y el OS en el sexo masculino, pero no en el femenino. Toda esta información debe ser considerada con mucha cautela.[19–21]

Un factor ambiental implicado en el desarrollo del OS es la radiación que se utiliza como tratamiento. Inicialmente se observó en los supervivientes de linfoma de Hodgkin que habían recibido radioterapia.[22] Asimismo, se ha descrito en pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron radioterapia.[23] Las dosis de radiación con fines diagnósticos no se han asociado al OS.[24]

BIOLOGÍA

El OS es un tumor complejo en el que se han descrito diferentes tipos morfológicos; asimismo, se ha observado que existen alteraciones moleculares del ciclo celular, como la regulación, la diferenciación, la transformación oncogénica, la señalización y la transducción. La descripción de la biología del OS ha ido evolucionando de acuerdo con la evolución de la tecnología. Gracias a ello, en el microscopio de luz se describió inicialmente que este tumor, derivado del osteoide, produce hueso, por lo que se observa material cálcico. Se han descrito diferentes patrones histológicos, entre los cuales están el OS convencional y el superficial. El OS con-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vencional se ha dividido en tres grupos: el osteoblástico, que abarca aproximadamente 50%, el condroblástico (25%) y el fibroblástico (25%). La presencia de tejido osteoide en los últimos dos los diferencia del condrosarcoma y del fibrosarcoma. El OS telangiectásico es un subtipo raro de OS de alto grado. El OS superficial se divide en dos: periosteal y parosteal. El periosteal se caracteriza por contener cartílago. El OS de superficie se caracteriza por tener un crecimiento lento, permitiendo que sea tratado de manera conservadora.[25] Cuando surgió la inmunohistoquímica fue posible describir de manera más detallada las características de este tumor.

La búsqueda de marcadores y vías de señalización es de interés en la actualidad, ya que tiene fines de diagnóstico, de pronóstico y de terapéutica. Hay moléculas relacionadas con la inmunología, la genética, la proteómica, el estudio de células madre tumorales y la investigación traslacional con la biología del OS en perros o líneas celulares. Existen algunos estudios descriptivos y otros con fines de pronóstico.

La molécula CADM1 es una molécula de adhesión, miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, que permite identificar células de OS. Se comparó la positividad de esta molécula en tumores de tejidos blandos, tejido óseo sano y OS, encontrando positividad en más de 98% de los OS, a diferencia de 13 y 0%, respectivamente.[26]

En estudios clínicos se ha observado que el uso de interferón (INF) α–2b después de la quimioterapia tiene un efecto positivo en el pronóstico. El INF–α ha mostrado efectividad en varios tumores, por lo que se ha postulado un posible efecto antiproliferativo en modelos murinos, así como un efecto inmunoestimulador para eliminación de células malignas.

El INF se une a dos subunidades del receptor de IFN tipo I, aunque el mecanismo específico se desconoce en el OS. Existe algún fenómeno inmunitario natural o fomentado por fármacos que seguramente está implicado en la fisiopatología de este tumor y también pudiera ser un blanco terapéutico.[27]

Desde el punto de vista genómico, el OS es aneuploide —con cariotipos caóticos— y carece de rearreglos genéticos característicos, como la mayoría de los sarcomas. Desde el punto de vista genético, el perfil molecular del OS ha ayudado a esclarecer algunas disrupciones moleculares, como el gen supresor de tumor RB1 en el retinoblastoma y el P53 en el síndrome de Li–Fraumeni. Recientemente se comenzó a estudiar el perfil del OS a través de la comparación de rearreglos por hibridización genómica.[28–30]

La descripción de los perfiles moleculares del OS tiene el objetivo de caracterizar estos tumores para identificar marcadores predictivos de respuesta a la quimioterapia y de quimiorresistencia, así como para encontrar blancos moleculares que en un futuro constituyan herramientas terapéuticas. A finales de 2012 el *Children's Oncology Group* diseñó varios ensayos clínicos, en los cuales se incluyeron los blancos terapéuticos, como IGF–1R, mTOR, RANKL y GD2.[31]

Se han realizado varios estudios de proteómica con el objetivo de diferenciar los OS en diferentes grados de malignidad de acuerdo con su comportamiento clínico y su quimiorresistencia. El estudio de la proteómica pretende de una manera más realista predecir los cambios postranscripcionales de los genes detectados por secuenciación, inmunohistoquímica o expresión de RNAm, analizando las proteínas. Debido a la heterogeneidad del OS es necesario emplear tecnologías, como microarreglos CGH o microarreglos con DNA complementario. En el futuro se pretende realizar estudios comprensivos, en los cuales se integren la transcriptómica y la proteómica. En 2012 Suehara publicó la revisión de 30 artículos en los que se describen biomarcadores en OS a partir de un abordaje proteómico. La mayoría de esos trabajos comparan los biomarcadores de acuerdo con el concepto de "buen respondedor" *vs.* "mal respondedor" a la quimioterapia. Gracias a ello algunas proteínas, como la proteína SA, la proteína de choque térmico cognate 71, la reticulocalbina 3, la vimentina y la familia de las PRDX, han resultado significativas.[32]

Otro abordaje para el estudio del OS ha consistido en probar la teoría de las células progenitoras en los tumores malignos. Existen pruebas científicas de que existe una subpoblación de células, llamada células madre, que se autorregeneran y son capaces de iniciarse, proliferar y generar metástasis, resistencia terapéutica y recaídas. Dichas células requieren un microambiente especial, por lo que al identificar los vínculos entre las células y su microambiente pueden ser blancos terapéuticos. [33]

El *National Cancer Institute* fundó un centro de estudios con modelos animales relevantes para enfermedades humanas, encontrando que la investigación del OS en perros podía ser trasladada a los humanos. La presentación clínica, la biología, el tratamiento, las complicaciones y la evolución son similares entre los perros y los adultos. La investigación traslacional toma en cuenta algunos aspectos para sus comparaciones: incidencia de OS 20 veces mayor en los perros que en los seres humanos, mayor incidencia en los perros a los ocho años (adultez), los perros que no tienen problemas para la marcha —cuando hay discrepancia entre la longitud de las extremidades— tienen un relativo peor pronóstico. Un ejemplo de resultados en investigación de la biolo-

gía del OS en perros, que se ha utilizado en humanos, incluye la radiosensibilidad del OS en perros, pues se observó que la radioterapia externa fraccionada producía un efecto de necrosis en el tumor.[34,35]

El comportamiento biológico del OS es consistente, con la premisa de que entre 80 y 90% de los pacientes presentan micrometástasis pulmonares en el momento del diagnóstico.

PATOGÉNESIS

La patogénesis del OS, al igual que la de la mayor parte de las neoplasias malignas, es un fenómeno complejo descrito parcialmente. Gracias a la asociación de este tumor con algunos síndromes genéticos se ha logrado establecer que existe un factor genético definido, aunque comprendido parcialmente. Se han analizado los cromosomas, encontrando que las células de OS tienen aneuploidía, mutaciones en las helicasas del DNA, polimorfismos de nucleótido único, genes supresores de tumor y alteraciones en las vías de señalización. Se ha buscado también una asociación con agentes externos, como la radioterapia y los contaminantes ambientales, que pudieran ayudar a explicar la generación de este tumor. Es importante mencionar que el OS, a diferencia de otras neoplasias malignas, es de los tumores en los que el desarrollo de la tecnología —desde el punto de vista de biología molecular, de diagnóstico y de tratamiento— no ha permitido explicar su génesis.

Síndrome genético de predisposición familiar

El OS se asocia a varios síndromes genéticos, en los que existen alteraciones que podrían ayudar a descubrir alguna alteración causal. En los síndromes genéticos heredables el OS se presenta con mayor frecuencia, como el síndrome de Li–Fraumeni y el retinoblastoma. Aunque esta asociación es poco frecuente, es muy importante, ya que es un punto de partida para el estudio de genes relacionados con el OS.

Aneuploidía cromosómica

La aneuploidía cromosómica es común en las células de OS, sugiriendo que podría haber cierta inestabilidad en los cromosomas somáticos y germinales, lo que eventualmente podría predisponer al individuo al desarrollo de OS.

Mutaciones en las helicasas del DNA

Se han registrado tasas elevadas de OS en pacientes con mutaciones germinales en los genes de las helicasas del DNA, como en el síndrome de Rothmund–Thomson, el síndrome de Werner y el síndrome de Bloom. Las helicasas del DNA, así como su función, son fundamentales en la estructura normal del DNA. Las alteraciones en estas helicasas pueden contribuir al daño del material genético y a la presencia de aberraciones cromosómicas en las células del OS.

Las mutaciones en RCQL4 provocan fenotipos clínicos que se pueden sobreponer. El RECQL4 pertenece a la familia de genes de las DNA helicasas de *RecQ*. Estas mutaciones están presentes en el síndrome de Rothmund–Thomson, el síndrome rapadilino (RA: aplasia o hipoplasia radial; PA: aplasia o hipoplasia de patela y paladar hendido o con arco alto; LI: *little size,* o tamaño pequeño; DI: diarrea o articulaciones dislocadas) y el síndrome de Baller–Gerold. Estos síndromes se caracterizan por retraso en el desarrollo y defectos en el radio, aunque en el síndrome rapadilino no existe la alteración dermatológica característica de los otros dos, que es la poiquilodermia. En estos pacientes dicha mutación se asocia a osteosarcoma. En el síndrome de Rothmund–Thomson se asocia cuatro veces más que en la población normal; en los otros síndromes está aumentada, aunque no se refiere un valor específico. Siitonen publicó un trabajo en el que reportó 15 pacientes con síndrome rapadilino con la mutación (p.Ala420_ Ala463del) en los que seis desarrollaron OS.[36]

Polimorfismos de nucleótido único

En fechas recientes se han publicado varios estudios en los que se asocian polimorfismos de un nucleótido único y OS. Estos trabajos son descriptivos y en este momento no tienen un carácter causal, pero es importante mencionarlos.[37]

Alteraciones de señalización

Existen alteraciones descritas en el OS en las vías de señalización, como son IGF–1R, mTOR, RANKL y GD2, las cuales se han considerado blancos terapéuticos.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tratamiento con radioterapia

La radioterapia daña la estructura del DNA y se ha asociado a varias neoplasias malignas, sobre todo cuando se utiliza en dosis elevadas, como ocurre en el tratamiento del cáncer.

Es por esta razón que para poder presentar una neoplasia maligna secundaria a radioterapia se debe haber sobrevivido a una neoplasia previa. La presentación de OS en los pacientes supervivientes de retinoblastoma que además hayan sido tratados con radioterapia representa una evidencia que permita explicar la fisiopatología particular de este tumor, en especial porque el pronóstico de los pacientes con OS como segunda neoplasia es el mismo que en los pacientes que lo presentan *de novo,* por lo que parecería que el tipo celular alterado es el mismo.

Se estima que el intervalo entre la radiación y la aparición del OS varía entre 4 y 40 años, aunque en general ocurre entre 10 y 20 años, lo cual sugiere que en los niños no es un factor determinante.

Medio ambiente

Como se mencionó, se ha asociado el consumo de flúor y el desarrollo de OS. Por esta razón se han realizado estudios en líneas celulares y se ha descrito que el flúor *in vitro* es un mitógeno en los osteoblastos.[19–21]

Agentes virales

En 1982 se describieron anticuerpos contra células de OS en pacientes y en personas cercanas. Esto sugirió que pudiera existir alguna etiología infecciosa.[38,39]

Hiperparatiroidismo

Existen reportes en los que se postula que el hiperparatiroidismo se podía relacionar con OS; sin embargo, se realizó un estudio que revisó la literatura y descartó que existiera relación con la fisiopatología del tumor.[40]

CONDICIONES GENÉTICAS ASOCIADAS

Existen varios síndromes genéticos heredables que han mostrado que elevan el riesgo de desarrollar sarcomas. Entre los más comunes están la neurofibromatosis, el síndrome de Li–Fraumeni y el retinoblastoma (cuadro 1–1).

La neurofibromatosis tipo 1, o enfermedad de von Recklinghausen, tiene una herencia autosómica dominante que muestra en los pacientes una función alterada del gen NF1, responsable de producir la neurofibrina. La pérdida de la función del gen NF1 promueve el aumento de la actividad Ras, lo que favorece el desarrollo de tumores. Se han descrito asociaciones con OS.[41] Se refiere que el riesgo de presentar OS es ocho veces mayor que en la población general;[42] sin embargo, se requieren más estudios.

En 1969 Li y Fraumeni Jr. llevaron a cabo una minuciosa caracterización de familias con altas tasas de cáncer de mama, sarcomas y otros tumores malignos, describiendo un síndrome clínico de cáncer familiar, llamado síndrome de Li–Fraumeni, el cual constituye el primer síndrome de cáncer genético en el que existe una alta asociación con los sarcomas. Inicialmente este síndrome se definió como “la asociación de un sarcoma diagnosticado antes de los 45 años de edad y un familiar en primer o segundo grados con cualquier cáncer mani-

Cuadro 1–1. Síndromes genéticos asociados al osteosarcoma

Enfermedad	Gen	Cromosoma	Patrón de herencia
Síndrome de Li–Fraumeni	TP53, proteína tumoral p53	17p13.1	Dominante
Retinoblastoma	RB1, retinoblastoma 1	13q14.2	Dominante
Síndrome de Rothmund–Thomson	REQL4, RecQ proteína similar 4, helicasa de DNA	8q24.3	Recesivo
Síndrome de Werner	WRN, síndrome de Werner, RecQ helicasa–*like*	8p12	Recesivo
Síndrome de Bloom	BLM, síndrome de Bloom, RecQ helicasa–*like*	15q26.1	Recesivo
Anemia de Diamond– Blackfan	Genes proteicos ribosomales, RPS19, RPL5, RPL11, RPL35A, RPS24, RPS17 y RPS7	Múltiple	Dominante

festado antes de los 45 años de edad o un sarcoma a cualquier edad".[43]

La definición más reciente del síndrome de Li–Fraumeni establece el diagnóstico como " la asociación de un tumor maligno (sarcoma de partes blandas, OS, tumor cerebral, cáncer de mama en edad premenopáusica, carcinoma adrenocortical, leucemia y cáncer pulmonar broncoalveolar) antes de los 46 años de edad y al menos un familiar en primero o segundo grados con un tumor antes de los 56 años o varios tumores; o múltiples tumores (excepto mama), dos de los cuales pertenezcan al grupo de tumores Li–Fraumeni y que al menos uno se haya presentado antes de los 46 años de edad; o pacientes con carcinoma adrenocortical o tumor de plexos coroides".[44]

Este síndrome resulta de mutaciones germinales (constitucionales) en el gen supresor de tumor TP53. Este gen es fundamental para el crecimiento celular y es responsable de inhibir el crecimiento celular y favorecer la apoptosis, así como la reparación del DNA. Este gen está mutado en la mayoría de los tumores de tejidos somáticos, lo cual se refleja en la función como gen supresor de tumor. Por lo tanto, esta mutación puede ocasionar el desarrollo temprano de sarcomas y otros tumores por inestabilidad cromosómica.[45]

De hecho, en los especímenes de OS se han descrito alteraciones en las vías del p53. Sin embargo, solamente en 3% de los casos de OS esporádico se encuentran alteraciones germinales del p53 si se buscan intencionadamente.

El retinoblastoma hereditario o no hereditario es un tumor maligno relativamente raro que se desarrolla en las células de la retina. Ocurre prácticamente en todos los casos antes de los cinco años de edad. Este tumor es ocasionado por una mutación del gen supresor de tumor *RB1*. Este gen codifica para una proteína que es fundamental en el ciclo celular normal, así como en procesos de diferenciación. La alteración en la función de este gen se ha descrito en algunos tumores humanos, incluido el OS.

Los supervivientes al retinoblastoma hereditario tienen un riesgo elevado de desarrollar segundas neoplasias, específicamente OS. De hecho, el OS es el tumor más frecuente que ocurre como segunda neoplasia en pacientes con retinoblastoma. Se ha observado que el hecho de haber recibido radioterapia aumenta aún más este riesgo, por lo que en la actualidad se evita la radioterapia en estos pacientes. A pesar de eliminar la radioterapia persiste el riesgo de desarrollar OS, sarcomas de partes blandas, tumores cerebrales, melanoma y cáncer de fosa nasal, pulmonar, gastrointestinal y de vejiga. Se estima que los supervivientes de retinoblastoma tienen un riesgo 500 veces mayor que la población general de desarrollar OS.[46] En un estudio se evaluó el impacto que tiene la radioterapia en este grupo de pacientes y se describió que en los pacientes con retinoblastoma que recibieron radioterapia el riesgo de desarrollar OS es 406 veces mayor que en la población general, mientras que este riesgo en los pacientes que no recibieron radioterapia es de 69 veces.[47] Se estima que 40% de los pacientes que tuvieron un retinoblastoma desarrollarán una segunda neoplasia en un periodo de 40 años. En los especímenes de OS se han descrito deleciones, rearreglos del gen Rb, alteraciones en el transcrito y alteraciones en la proteína Rb.

Se han registrado tasas elevadas de OS en pacientes con mutaciones germinales en los genes de las helicasas del DNA, como en el síndrome de Rothmund–Thomson, el síndrome de Werner y el síndrome de Bloom. Las helicasas del DNA son fundamentales en la estructura normal del DNA, así como en su función. Las alteraciones en dichas helicasas pueden contribuir al daño del material genético y a la presencia de aberraciones cromosómicas en las células del OS.

El síndrome de Rothmund–Thomson es una enfermedad rara, autosómica recesiva, causada por la mutación en la helicasa *REQL4*. Se caracteriza por la presencia de eritema relacionado con la exposición al sol que se presenta desde la infancia y que en la adultez se manifiesta de manera crónica como poiquilodermia. Estos individuos pueden ser de talla baja y tener displasias óseas, cataratas y cabello ralo. El OS es el tumor maligno más frecuente, dado que se han reportado porcentajes de hasta 32%. No se sabe exactamente de qué manera la mutación en *REQL4* se asocia con el OS.[18]

El síndrome de Bloom, causado por la mutación de la helicasa *BLM* heredada de manera autosómica recesiva, se caracteriza por el mismo eritema referido, pero no se desarrolla poiquilodermia en la adultez. Se manifiesta también por retraso en el crecimiento prenatal y posnatal, problemas de aprendizaje y tasas elevadas de cáncer, específicamente neoplasias epiteliales, hematopoyéticas, linfoides, de tejido conectivo, de células germinales, del sistema nervioso central y del sistema renal. El OS no es un tumor característico del síndrome de Bloom, pero sí se presenta con mayor frecuencia en estos pacientes que en la población general.[18]

El síndrome de Werner es un síndrome de envejecimiento precoz que se manifiesta después de la primera década de la vida. También se conoce como *progeria adultorum*. Es ocasionado por mutaciones en la helicasa del DNA *WRN* y se hereda de manera autosómica recesiva. Se asocia a consanguinidad entre los padres. Clínicamente se manifiesta como cara de pajarito, talla baja,

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cataratas bilaterales, piel atrófica, escleroderma–*like* con pérdida de tejido graso subcutáneo y signos de envejecimiento prematuro, como aterosclerosis, encanecimiento, pérdida del cabello, hipogonadismo y menopausia prematura.

La anemia de Diamond–Blackfan es otro trastorno hereditario que se asocia a OS. Se caracteriza por aplasia de la serie roja, con un espectro clínico amplio. Los pacientes presentan diferentes grados de anemia con niveles normales de leucocitos y plaquetas. Ocasionalmente se presentan malformaciones físicas y un riesgo elevado de leucemias mieloides agudas, síndromes mielodisplásicos y tumores sólidos. Hasta 40% de estos pacientes tienen mutaciones en los genes relacionados con la función ribosomal *(RPS19, RPL5, RPL11, RPL35A, RPS24, RPS17* o *RPS7)*. En el registro de anemia de Diamond–Blackfan de 354 pacientes se reportaron tres casos de OS. Es probable que la función ribosomal desempeñe un papel en la fisiopatología del OS.

El síndrome rapadilino se ha asociado al desarrollo de cáncer, como el OS aparentemente secundario a mutaciones en el gen RCQL4.[48,49]

Se han creado modelos murinos con OS con alteración de las vías de p53, las vías del Rb, MYC y FOS, así como exposición crónica a hormona paratiroidea.

El OS es una enfermedad en la que aún falta mucho por investigar. La realización de estudios descriptivos para determinar los factores de riesgo y las características celulares y moleculares es fundamental para poder contar con más herramientas terapéuticas en el futuro.

REFERENCIAS

1. **Ottaviani G, Jaffe N:** The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:3– 13.
2. **Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA:** Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Cancer* 2009; 115(7):1531–1543.
3. **Ottaviani G, Jaffe N:** The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:3–13.
4. **Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD:** The epidemiology of sarcomas. *Clin Sarcomas Res* 2012;2 (14):1–16.
5. **Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J *et al.* (eds.):** *Cancer incidence in five continents.* Vol IX. Lyon, IARC Scientific Publications, 2007.
6. **Wiromrat P, Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Sirichativapee W, Kamsa Ard S *et al.:*** Incidence and survival rates among pediatric osteogenic sarcoma cases in Khon Kaen, Thailand, 1985–2010. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(9): 4281–4284.
7. **Muir C, Waterhouse J, Mack T:** *Cancer incidence in five continents.* Vol V. Lyon, IARC Scientific Publication, International Agency for Research on Cancer Scientific Publications, 1987.
8. **Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova Foucher E:** Bone tumors in European children and adolescents 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. *Eur J Cancer* 2006:42(13):2124–2135.
9. **Eyre R, Feltbower RG, James PW *et al.:*** The epidemiology of bone cancer in 0–39 years old in Northern England, 1981–2002. *BMC Cancer* 2010;10(357).
10. **Pérez CR, Doubova SV, Zapata TM, Flores HS, Frazier L *et al.:*** Scaling–up cancer care for children without medical insurance in developing countries: the case of Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):196–203.
11. **Fraumeni JF Jr:** Stature and malignant tumors of bone in childhood and adolescence. *Cancer* 1967;20(6):967–973.
12. **Pui CH, Dodge RK, George SL, Green AA:** Height at diagnosis of malignancies. *Arch Dis Child* 1987;62(5):495–499.
13. **Pollak M:** Insulin and insulin–like growth factor signalling in neoplasia. *Nature Rev Cancer* 2008;8(12):915–928.
14. **Shuz MR, Forman.** Birth weight by gestational age and childhood cancer. *Cancer Causes Control* 2007;18(6):655–663.
15. **Troisi R, Masters MN, Joshipura K:** Perinatal factors, growth and development and osteosarcoma risk. *Br J Cancer* 2006;95(11):1603–1607.
16. **Goode A, Layfield R:** Recent advances in understanding the molecular basis of Paget disease of bone. *J Clin Pathol* 2010; 63(3):199–203.
17. **Hansen MF, Seton M, Merchant A:** Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *JBMR* 2006;21:58–63.
18. **Savage SA, Mirabello L:** Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma* 2011: 548–551.
19. **Levy M, Leclerc BS:** Fluoride in drinking water and osteosarcoma incidence rates in the continental United States among children and adolescents. *Cancer Epidemiol* 2012;36 (2):e83–e88.
20. **Bassin EB, Wypij D, Davis MA, Mittleman:** Age–specific fluoride exposure in drinking water and osteosarcoma. *Cancer Causes Control* 2006;17(4):421–428.
21. **Douglass CW, Joshipura K:** Caution needed in fluoride and osteosarcoma study. *Cancer Causes Control* 2006;17(4): 481–482.
22. **Dores GM, Metayer C, Curtis RE:** Second malignancies neoplasms among long–term survivors of Hodgkin's disease: a population–based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3484–3494.
23. **Ron E:** Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003;85(1):47–59.
24. **Linet MS, Kim KP, Rajaraman P:** Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations. *Pediat Radiol* 2002;39(1): S4–S26.
25. **Jaffe N, Pearson MG:** Osteosarcoma. En: Ka Wah Chan,

Beverly RR Jr: *Pediatric oncology.* Springer, 2005:110–120.
26. **Inoue T, Hagiyama M, Enoki E, Sakurai MA, Tan A *et al.:*** Cell adhesion molecule 1 is a new osteoblastic cell adhesion molecule and a diagnostic marker for osteosarcoma. *Life Sci* 2013;92(1):91–99.
27. **Buddingh EP, Eriaty S, Ruslan N, Beghuis D, Gelderblom H *et al.:*** Intact interferon signaling in peripherical blood leukocytes of high–grade osteosarcoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(6):941–947.
28. **Sadikovic B, Park PC, Selvarajah S, Zielenska M:** Array comparative genomic hybridization in osteosarcoma. *Methods Mol Biol* 2013;973:227–247.
29. **Krugger ML, Hogendoorn PC, Cleton Jansen AM:** Genome–wide analyses on high–grade osteosarcoma; making sense of a genomically most unstable tumor. *Int J Cancer* 2013. Epub.
30. **Liang W, Gao B, Fu P, Xu S, Qian Y *et al.:*** The miRNAs in the pathogenesis of osteosarcoma. *Front Biosci* 2013;18: 788–794.
31. **Gorlick R, Janeway K, Lessnick S, Randall RL, Marina N,** on behalf of the COG Bone Tumor Committee: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: bone tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012.
32. **Suehara Y, Kubota D, Kikuta K, Kaneko K, Kawai A *et al.:*** Discovery of biomarkers for osteosarcoma by proteomics approaches. *Sarcoma* 2012. Epub.
33. **Liu B, Ma W, Jha RK, Gurung K:** Cancer stem cells in osteosarcoma: recent progress and perspective. *Acta Oncol* 2011;50(8):1142–1150.
34. **Withrow SJ, Khanna C:** Bridging the gap between experimental animals and humans in osteosarcoma. En: Jaffe N, Bruland OS, Bielack S (eds.): *Pediatric and adolescent osteosarcoma.* 2009:439–446.
35. **Morello E, Martano A, Buracco P:** Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: similarities and differences with human osteosarcoma. *Vet J* 2011;189 (3):268–277.
36. **Sitonen HA, Sotkasiira J, Biervliet M, Benmansour A, Capri Y *et al.:*** The mutation spectrum in RECQL4 diseases. *Eur J Hum Genet* 2009;17(2):151–158.
37. **Mirabello L, Yu K, Berndt SI, Burdett L, Wang Z *et al.:*** A comprehensive candidate gene approach identifies genetic variation associated with osteosarcoma. *BMC Cancer* 2011;11: 209.
38. **Susumu H, Nakamura T, Higashi S, Yamamuro T, Toyama S:** Detection of human osteosarcoma–associated antigen by monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1982;42:654–659.
39. **Morton DL, Malmgrem A:** Human osteosarcomas: immunologic evidence suggesting an associated infectious agent. *Science* 1968;162(3859):1279–1281.
40. **Cinamon U, Turcotte RE:** Primary hyperparathyroidism and malignancies: "studies by nature". *Bone* 2006;39(2): 420–423.
41. **Cheuk DK, Chiang AK, Ha DY, Chan GC:** Malignancies in Chinese patients with neurofibromatosis type 1. *Hong Kong Med J* 2013;19(1):42–49.
42. **Chowdhry M, Hughes C, Grimer RJ, Sumathi V, Wilson S *et al.:*** Bone sarcomas arising in patients with neurofibromatosis type 1. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91(9):1223–1226.
43. **Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ:** A cancer family syndrome in twenty–four kindreds. *Cancer Res* 1988;48:5358–5362.
44. **Tinat J, Bougeard G, Baert Desurmont S:** 2009 version of the Chrompet criteria for Li–Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009;27:e108–e109.
45. **Lahat G, Lazar A, Lev D:** Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors. *Surg Clin N Am* 2008;88(3):451–481.
46. **Hansen MF, Koufos A, Gallie BL:** Osteosarcoma and retinoblastoma: a shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82: 6216– 6220.
47. **Yu CL, Tucker MA, Abramson DH:** Cause–specific mortality in long–term survivors of retinoblastoma. *J Nat Cancer Inst* 2009;101(8):581–591.
48. **Siitonen HA, Kopra O, Kaarlainen H, Haravuori H, Winter RM *et al.:*** Molecular defect of rapadilino syndrome expands the phenotype spectrum of RECQL diseases. *Hum Mol Genet* 2003;12(21):2837–2844.
49. **Sandoval C, Dunbar J, Ozkaynak M, Jayabose S:** Osteosarcoma following growth hormone therapy in recurrent acute lymphoblastic leukemia and rapadilino syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(3):270–271.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 2

Patología molecular en el osteosarcoma

Héctor L. Monforte Muñoz

INTRODUCCIÓN

El proceso diagnóstico histopatológico de neoplasias, y en forma muy importante de las neoplasias en niños y adolescentes, se ha transformado en las últimas décadas, siendo complementado por tecnología auxiliar a la interpretación morfológica. La incorporación o accesibilidad de estos útiles a la práctica cotidiana no ha sustituido la centralidad y reproductibilidad de la microscopia de luz en manos de patólogos, por lo que esta última continúa siendo la metodología diagnóstica más práctica y eficaz, brindando la integración de toda la información clínica (incluyendo imagenología) y la metodología esotérica a un diagnóstico conciso y relevante.[1] El diagnóstico del paciente sigue siendo una labor individualizada en la que es imprescindible la colaboración e interacción de especialistas clínicos, cirujanos, radiólogos y patólogos para optimizar la obtención de material diagnóstico y la aportación de material representativo o alícuota en suspensión para metodología auxiliar, incluyendo patología molecular, sea con fines de refinamiento diagnóstico o pronóstico específicos de la entidad neoplásica. La tendencia actual de toma de biopsia por aguja *tru–cut* y otros instrumentos para obtención de tejido representativo por medios de invasión mínima obliga la participación del patólogo en el proceso transoperatorio.

Bajo la designación de osteosarcoma (OS) o sarcoma osteogénico hay una gran variedad de entidades clinicopatológicas agrupadas bajo este mismo término.[2] El OS de alto grado (convencional o de superficie) y el OS telangiectásico se diagnostican con relativa facilidad y certeza en la mayoría de los pacientes durante el transoperatorio, integrando la impresión del cirujano y la imagenología con la morfología en cortes histológicos por congelación. Posteriormente el diagnóstico definitivo y otras características adicionales se confirman mediante evaluación rutinaria en cortes histológicos de material tisular fijado en formol e incluido en parafina, y teñidos con hematoxilina y eosina. Las variantes clinicopatológicas del OS —como OS de células pequeñas, parosteal y periosteal, OS de células gigantes u osteosarcomas simuladores de osteoblastoma, OS con diferenciación y OS intramedular de bajo grado— requieren un análisis más detallado; el material imprescindible en estos casos es el tejido adecuado para evaluar parámetros como la permeación o invasión extraósea, o los criterios morfológicos específicos que definen cada una de las variantes del OS. Cuando la morfología o el contexto clínico dejan margen para un diagnóstico alternativo la patología molecular puede ser de utilidad en diversos contextos:

1. Identificación de expresión génica por métodos moleculares o de inmunohistoquímica para osteocalcina u osteonectina y otros marcadores pertinentes en ciertos casos.
2. Metodología auxiliar para la exclusión de otros tumores intraóseos o extraóseos que invaden el hueso.
3. Identificación de algunos tumores de origen no determinado metastásicos a hueso.
4. Diagnóstico diferencial de tumores que semejan al OS o forman parte del diagnóstico diferencial morfológico.
5. Evaluación integral de pacientes con enfermedades que predisponen a OS.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Necesariamente con una perspectiva y enfoque en la patología quirúrgica diagnóstica, este capítulo intenta presentar y sintetizar algunos de los conceptos actuales que patólogos y biólogos moleculares, oncólogos e investigadores en ciencias básicas aportan al estudio de los osteosarcomas.

ESTUDIOS AUXILIARES DE PATOLOGÍA MOLECULAR

Los tumores malignos indiferenciados son masas relativamente homogéneas de miles de millones de células. Bajo microscopia de luz la mayoría de los osteosarcomas (OS) presentan una inmensa y compleja heterogeneidad celular, morfológica y topográfica. El muestreo por biopsia o resección primaria de las neoplasias determina en gran parte el espectro de material genético estudiado y sus hallazgos. Además, las neoplasias por definición son dinámicas; en el momento del diagnóstico del paciente se ha captado un breve instante de este proceso, que continúa durante la evolución local o metastásica.[3]

El éxito al aplicar útiles moleculares en el estudio de tumores depende necesariamente del manejo de los tejidos durante la biopsia y su aportación a la metodología, que garanticen material viable para diagnóstico molecular o para fines de investigación.[1,4–7]

El material tisular transoperatorio conservado en medio Tissue–Tek® OCT® congelado a –21 °C, el material citológico, el material enviado para citogenética y el tejido incluido en parafina son usualmente los recursos disponibles en la mayoría de los pacientes.

La inmunohistoquímica (IHQ) aplicada a la patología quirúrgica diagnóstica en un inicio definía marcadores estructurales como identificadores de estirpe o especialización. Actualmente la cantidad de marcadores disponibles es interminable, además de que incluyen anticuerpos a expresión proteica y anticuerpos para identificar alteraciones definidas por mutaciones genéticas, siendo una maravillosa tecnología que se ha integrado al campo de la patología molecular moderna tanto diagnóstica como de investigación.[5] En el OS ocasionalmente la inmunohistoquímica es utilizada con marcadores para la osteocalcina y la osteonectina, ayudando en la identificación de osteoblastos y en la distinción entre colágeno hialinizado, otros materiales y matriz osteoide.[8,9] Asimismo, la IHQ se puede usar en la confirmación o exclusión de otros tumores óseos primarios o metastásicos.[10]

La versatilidad del tejido diagnóstico incluido en bloque de parafina permite otras aplicaciones, como la disociación celular y la microdisección y captura por láser. Es un medio idóneo también para crear un banco de tejidos aptos para microdisección o para la elaboración de matrices tisulares. La hibridación con fluorescencia, como la cromogénica aplicada a improntas, los citocentrifugados y los cortes por congelación y de parafina, han facilitado en gran medida la aplicación de la tecnología en el uso cotidiano.[5,6] Su interpretación depende de que sean sondas de rompimiento de un gen o sondas múltiples que identifican la translocación específica o característica que define a un tumor. La primera debe ser correlacionada con marcadores confirmatorios y de exclusión; la segunda es específica para la translocación asociada a un diagnóstico determinado (cuadro 2–1).

Otro método aplicable a las preparaciones celulares o histológicas *in situ* o dependientes de extracción de DNA o RNA y su análisis es la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) o con retrotranscripción y RCP cuantitativa. Recientemente se ha observado la utilización de análisis de expresión o perfil génico en matrices de tejidos y microchips de secuencias génicas preestablecidas para la cuantificación diferencial de expresión de genes en el tejido de interés, así como varias generaciones de tecnología de secuenciación.[11–13] El material de cultivo celular derivado de la citogenética de interfase y las preparaciones de metafase ofrecen múltiples opciones para sus propia aplicaciones diagnósticas. Finalmente, la tecnología proteómica incluye electroforesis, espectrometría de masa, marcación de proteínas, matrices de proteínas, identificación por anticuerpos, imagenología y bioinformática[14] (figura 2–1).

Mucha de esta tecnología es laboriosa y costosa, y puede ser impráctica para la mayoría de los laboratorios de patología diagnóstica, por lo que es utilizada en centros hospitalarios de referencia y laboratorios de consulta. Ya en la práctica el paciente, las circunstancias clínicas y el espectro morfológico determinan la metodología óptima, necesaria y económicamente viable que brinde la mejor opción para un diagnóstico correcto.

AVANCES DE LA PATOLOGÍA MOLECULAR EN OSTEOGÉNESIS, OSTEOSARCOMA Y SÍNDROMES ASOCIADOS AL OSTEOSARCOMA

El esqueleto maduro se deriva de la interacción de varios componentes mesodérmicos que lo generan: los so-

Cuadro 2–1. Alteraciones moleculares identificables o de utilidad en el diagnóstico confirmatorio o diferencial en tumores óseos

Tumor	Alteración genética	Expresión diagnóstica	Método diagnóstico
Sarcoma sinovial	SSX1–2/SYT	SYT/TLE1	HISF/IHQ
Condrosarcoma mesenquimal	HEY1/NCOA2	SOX9(+)	HISF, IHQ, RPC
OS alto grado	Complejas	–	–
OS intraóseo bajo grado	–	GNAS(–)/MDM2(+)	ADN/IHQ
OS periosteal	–	–	–
OS parosteal	Anillo 12q13–15	MDM2(+)	HISF metafase/IHQ
OS células pequeñas	EWSR1*	FLI1*/SOX9(–)	IHQ/HISF
OS condroblástico	–	Galectina–1	IHQ
Ewing/TPNEp	EWSR1*	FLI1(+)*	IHQ/HISF
Condrosarcoma I–III/Dedif	IHD1–2	–	Perfil genético DNA
Linfoma linfoblástico	Múltiples	TdT/CD45(+)	IHQ/HISF
Quiste óseo aneurismático	CDH11/USP6 Variantes/USP6	–	HISF
OS telangiectásico	–	–	–
RMS alveolar	PAX3–7/FKHR	Miogenina	IHQ/HISF
Neuroblastoma	–	–	–

Metodología actual en el diagnóstico diferencial de varios tumores óseos. TPNEp: tumor primitivo neuroectodérmico periférico; OS: osteosarcoma; IHQ: inmunohistoquímica; HISF: hibridación *in situ* fluorescente; RPC: reacción en cadena de la polimerasa; dedif: dediferenciado; RMS: rabdomiosarcoma.

mitas dan origen al esqueleto axial, las placas laterales generan las extremidades y la cresta neural craneal da origen a los arcos branquiales y a las estructuras osteocartilaginosas de la región maxilofacial y del cráneo.[15] La formación de los huesos que da origen a los osteosarcomas generalmente es de osificación endocondral. La heterogeneidad mesenquimal de algunos de los OS es evidencia de su origen en células más primitivas y pluripotenciales que el osteoblasto.[16] Varios genes están involucrados en los procesos de diferenciación y maduración. Un gen importante es el SOX9, que determina la diferenciación hacia condrocitos;[17] de ahí, los factores de transcripción RUNX2/ Cbfa1, el DlX5/6, la vía canónica del Wnt, la vía de señalización Hedgehog, el fac-

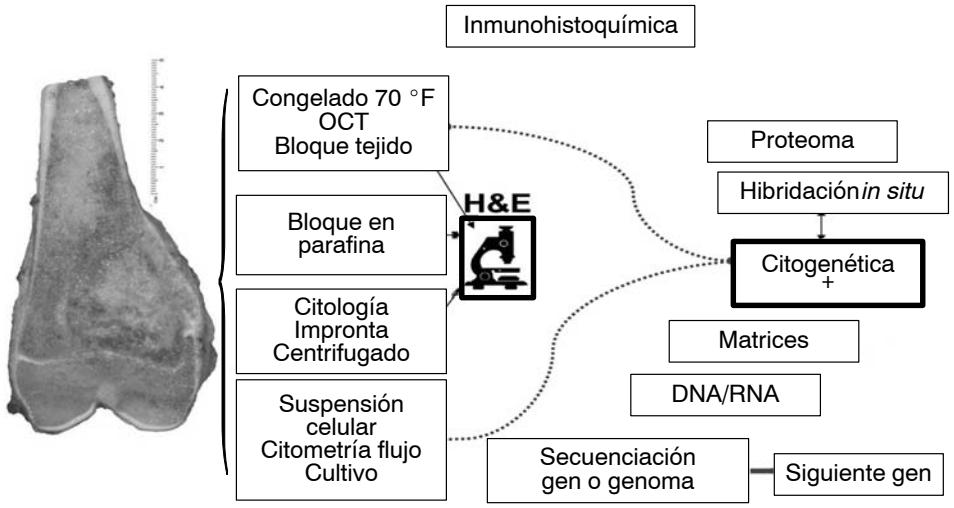


Figura 2–1. Aplicabilidad de muestras de tejidos para diferentes métodos diagnósticos y de investigación. Todas las metodologías pueden acoplarse a material congelado, tejido fijado en formol e incluido en parafina y material citológico. La citogenética convencional y todas las modalidades derivadas de núcleos en interfase o metafase pueden ser aplicadas para HISF, cariotipo espectral, hibridación genómica comparativa y otras. El cultivo o línea celular puede a la vez ser archivado como criopreservado y requiere inicialmente tejido representativo fresco en medio de cultivo. OCT Tissue–Tek® OCT *(optimal cutting temperature),* Sakura® Finetek: medio acuoso para inclusión de tejido para congelación.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

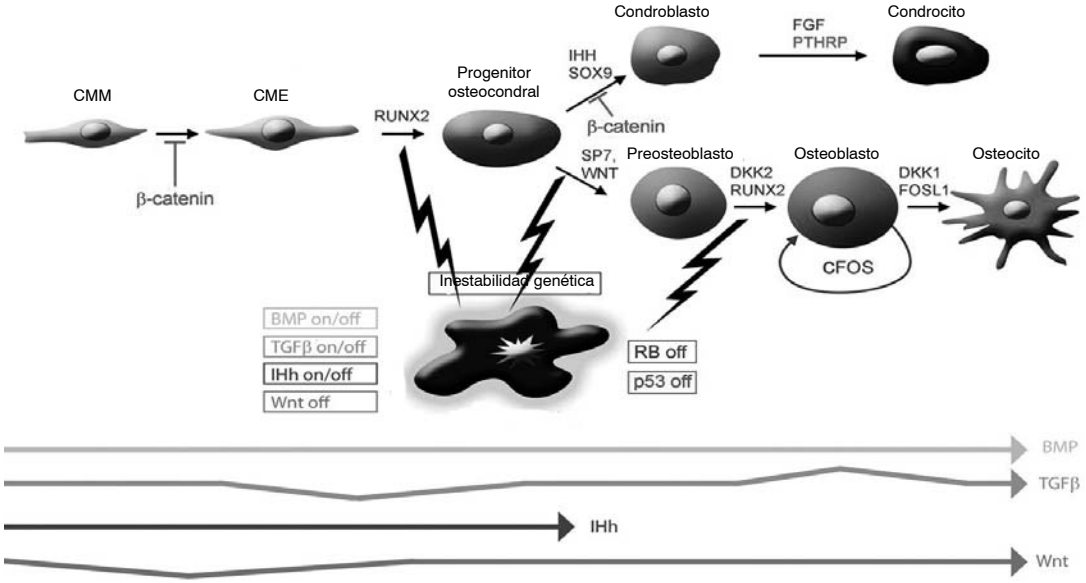


Figura 2–2. Diferenciación de células madre mesenquimales y desarrollo de osteosarcoma. Representación esquemática de varias vías de transducción que juegan un papel en la génesis del esqueleto. Las líneas al pie ilustran los niveles de actividad de estas vías durante la diferenciación de células madre hacia diferentes linajes. La regulación anómala de una o más vías puede estar involucrada en la génesis del osteosarcoma. CMM: célula madre mesenquimal; CME: célula madre esqueletal; Reproducido y adaptado de Moshney *et al.* con permiso de Editorial Elsevier, Kidlington, Oxford, UK. *Eur J Cancer* 2012;48: 3436.

tor de crecimiento transformador β y las proteínas morfogenéticas óseas participan en la secuencia de células mesenquimales, condroblastos, osteoblastos y finalmente osteocitos.[15,18–20] Muchas de las proteínas, factores, genes y ligandos asociados a la osteogénesis y ontogenia ósea han sido evaluados en el diagnóstico, pronóstico y potencial terapéutico del OS[21] (figura 2–2).

El OS convencional resulta de aberraciones genéticas complejas.[22,23] El momento inicial del accidente genético y la secuencia de eventos en la progresión del OS convencional esporádico se desconocen. Los factores determinantes génicos que definen el fenotipo condrogénico u osteogénico en las células mesenquimales y las alteraciones adicionales que confieren potencial neoplásico benigno o maligno son extremadamente complejos, además de dinámicos y evolutivos.

El concepto de las células madre como progenitoras del OS está tomando importancia tanto en el estudio de la osteosarcomagénesis y modulación de las células mesenquimales pluripotenciales como en su utilización como blancos terapéuticos.[24–28] El último fascículo de clasificación y genética de tumores de partes blandas y hueso de la Organización Mundial de la Salud[10,29] menciona la deleción y pérdida de la heterocigosidad en 3p13, correspondiente al gen LSAMP, y amplificación de RUNX2, MYC, asociada a mal pronóstico, así como el fenómeno de cromotripsis como factor o mecanismo en la génesis de innumerables mutaciones y reordenamientos génicos usualmente encontrados en la mayoría de los OS.[30–32]

La predisposición genética al desarrollo de OS o su presentación esporádica involucran con mayor frecuencia la alteración en varias vías responsables del control del ciclo celular y la estabilidad del genoma; ellas incluyen TP53, RB1 y otros mecanismos que incluyen C–fos, RAS, MYC, RANK/RANKL, SMAD, GLI, Wnt, RUNX2 y otros.[33–39]

P53

La evolución del conocimiento de este gen supresor es compleja; se sabe que es un factor contribuyente en muchas neoplasias malignas.[40]

Localizado en el cromosoma 17p13, la inactivación de la vía p53 es un factor frecuentemente alterado en tumores, incluyendo de 15 a 30% de los OS;[39] generalmente son mutaciones de aminoácidos, reordenamientos o pérdida de un alelo. Codifica un factor de transcripción, mismo que influye en la expresión de muchos otros genes responsables de la regulación del ciclo celular, la apoptosis y la reparación de daño al DNA. Cuando el daño es extenso las células sufren apoptosis. Los autores sugieren que el señalamiento de p53 es reclutado sólo cuando hay actividad considerable de otros oncogenes o genes expresados en malignidad.[35,36] Otro es-

tudio integra la actividad incrementada en la vía de señalización de las proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK),[41] involucradas en OS y otros sarcomas óseos.[42] Se sabe también que p53 expande su influencia incluyendo microRNA.[40] La inactivación de genes supresores resulta de mutaciones terminadoras o del marco de lectura, interfiriendo en la síntesis de proteínas; por el contrario, más de 80% de las mutaciones del TP53 son mutaciones puntuales de aminoácidos que resultan en la síntesis y acumulación de una proteína que se concentra en el núcleo de la célula tumoral.[43] Las alteraciones en la vía de p53 incluyen amplificación y sobreexpresión de MDM2 (HDM2 en humanos), asociadas a mal pronóstico en el OS convencional.[39]

RB1

Como regulador importante del ciclo celular, los cambios por mutaciones puntuales, la deleción o el reordenamiento génico en la vía de la proteína del retinoblastoma, el RB1 sigue siendo uno de los principales factores en la patogénesis del OS, tanto hereditario como esporádico.[33,35,36,39]

Localizado en 13q14.2, el RB1 es parte de una familia con otros genes relacionados (RBL1, RBL2), que tienen habilidad supresora de tumores. La función clave radica en la regulación de las fases del ciclo mitósico de G1 a S mediante factores de transcripción. En el OS se manifiesta como pérdida de heterocigosidad (60%), asociado a génesis y mal pronóstico; usualmente es un reordenamiento y con menor frecuencia mutaciones puntuales en < 10%.

Otros componentes de la vía RB incluyen p16, CDK4 y ciclina D1, que contribuyen en la patogénesis del OS.[39,44]

C–fos

Este oncogén codifica una proteína cuyos complejos son activadores de transcripción. El C–fos influye en la diferenciación osteoblástica fetal y tiene un papel importante o esencial en la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos.[19] Durante la embriogénesis se expresa en las zonas de crecimiento.[36] Se ve amplificado en el OS de alto grado, en contraste con neoplasias óseas benignas y OS de bajo grado. Algunos autores sugieren que la expresión incrementada de c–fos altera las vías de control de los osteoblastos, modificando su fenotipo.[45]

Ras

La familia del gen *ras* caracteriza o representa el "prototipo de genes cuyas mutaciones y amplificación llevan a la transformación maligna".[46]

El efecto de estas alteraciones resultan en la codificación de la proteína ras p21, que sirve como transductor de señalización de factores de proliferación y diferenciación.

C–MYC

El oncogén MYC interviene en la regulación del crecimiento celular, la replicación de DNA y la transcripción de otros genes reguladores de apoptosis. Con frecuencia se ve amplificado o su expresión incrementada en el OS, sobre todo en tumores metastásicos, particularmente asociado a la mutación de Rb1.[46]

RANK/RANKL

Las osteoprotegerina (OPG) es una proteína miembro de la superfamilia de receptores de factor de necrosis tumoral que inhibe la actividad osteoclástica mediante el bloqueo de los receptores de RANK y adquiere un efecto inhibidor indirecto sobre RANKL (ligando de RANK) secretado por los osteoblastos, mismo que se ve favorecido en un medio de tumores óseos, y potencial inhibición del crecimiento del OS.[16,47]

RUNX2 (Cbfa1)

Se localiza en el cromosoma 6p12–p21; pertenece a la familia de genes que representan factores de transcripción ligados a DNA, que regulan la expresión de genes de diferenciación celular; también es esencial en la maduración temprana de progenitores osteocartilaginosos y osteoblastos.[35,37,48] La regulación osteoblástica opera mediante diferentes vías.

Smad1, Smad2 y GLI

Los factores de transcripción Smad1 y Smad2 son para las vías de señalización de proteínas morfogenéticas óseas y factor de crecimiento transformador β, respectivamente, y Gli para la vía Hedgehog, que son importantes en la osteogénesis y en diferentes aspectos de la evolución de estos procesos en la células madre y en el OS.[21]

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Wnt/β catenina

La vía Wnt tiene un papel importante en el desarrollo óseo y sus neoplasias. Se conocen 19 isoformas.[49] La β catenina se considera parte esencial de esta vía en la diferenciación de los osteoblastos y, por ende, del esqueleto óseo. Contrario a su actividad en otros tumores, en el osteosarcoma no se expresa o se encuentra inactiva; algunos autores sugieren que su activación resultaría en actividad supresora de oncogénesis en OS.[50] También se ha encontrado que esta vía está involucrada en la migración y permeación de células neoplásicas.[51] Otro aspecto de interés reciente es la documentación de aberraciones genéticas de esta vía y su control mediante factor I inhibidor de Wnt, limitando la invasión y potencial metastásico en el OS. Hay varios factores en la vía Wnt, incluyendo el factor de inhibición Wnt (WIF–1) y DKK1 y DKK2 (familia Dikkopf), que actúan como reguladores.[51,52]

Síndromes asociados al osteosarcoma

Aunque representan una proporción pequeña, el OS en niños y adolescentes siempre debe sugerir la posibilidad de una anomalía o condición subyacente en cada paciente, lo cual resulta en la indagación de la historia oncológica familiar.

Síndrome de Li–Fraumeni y variantes

Enfermedad autosómica dominante en la que el cáncer en las familias tiene un espectro de neoplasia, incluyendo el de mama, de partes blandas, de la corteza suprarrenal y del sistema nervioso central, así como las leucemias y los OS que en ocasiones son múltiples y metacrónicos. En la mayoría de los pacientes el síndrome resulta de mutaciones germinales en 17p13.1 en el gen supresor de tumores *TP53*. Este gen actúa como regulador del ciclo celular. Se han descrito por lo menos 1 800 mutaciones,[53] que resultan en la pérdida de función y contribuyen a la oncogénesis. Los factores adicionales parecen contribuir a la complejidad de la presentación y las manifestaciones clínicas.[54]

Retinoblastoma hereditario

Enfermedad autosómica dominante que resulta en retinoblastoma ocular en niños y riesgo de malignidad subsiguiente, particularmente OS. Las mutaciones en el gen RB, localizado en el cromosoma 13q14.2, resulta en retinoblastoma generalmente congénito o en la niñez temprana. Aproximadamente 40% de los pacientes con retinoblastoma hereditario poseen una mutación heterocigótica para el gen RB, que influye en el control del ciclo de mitosis. Entre 45 y 60% de los pacientes desarrollan OS —en ocasiones multifocales y metacrónicos—, lo que sugiere una relación causal o facilita el desarrollo de los OS en general. Las mutaciones somáticas en RB1 son frecuentes en los OS.[55,56]

Enfermedades asociadas a RecQ con osteosarcoma

Síndrome de Werner

Enfermedad autosómica recesiva caracterizada por envejecimiento prematuro, estatura baja, cataratas bilaterales y alteraciones cutáneas semejantes a las que se presentan en la esclerodermia. El gen está localizado en 8p12 WRN (RECQL2); la enfermedad resulta por mutaciones y polimorfismos.

Aunque el OS no es el tumor más frecuente, se asocia también a presentaciones atípicas de enfermedades mieloproliferativas, carcinomas de tiroides y melanomas. Los OS se presentan por lo general en la edad adulta en lugares atípicos, como los pies, las manos y la rótula.[56,57]

Síndrome de Rothmund–Thomson, síndrome rapadilino y otras alteraciones asociadas a RecQ4 helicasa de DNA proteínas que participan en el desdoblamiento de DNA o desenrollo y apareamiento del DNA[56,58]

Enfermedades autosómicas recesivas que presentan dermatosis, poiquilodermia, anomalías esqueléticas, cataratas, envejecimiento prematuro y tumores, incluyendo el OS REQ4 8q24.3.

El síndrome rapadilino corresponde a aplasia del radio y la rótula, paladar hendido, diarrea y dislocación de articulaciones, estatura baja, malformaciones de las extremidades, nariz pequeña y otras anomalías.

El síndrome de Bloom se asocia a aplasia eritroide, anomalías congénitas y malignidad, sobre todo leucemias, aunque también OS.[56]

Síndrome oslam

Incluye anomalías de las extremidades y anemia macrocítica; fue descrito en una familia indígena de EUA, con probable origen consanguíneo.

Las anomalías incluyen OS múltiples y anomalías óseas que sugieren alteraciones en la regulación del desarrollo óseo.[59]

Displasia fibrosa

Es causada por una mutación activadora de aminoácido en el gen GNAS.[60] En su forma poliostósica, o en el síndrome de McCune–Albright, es cuando el potencial de malignidad se incrementa, lo cual quizá se relaciona con una mutación somática adicional o causada por irradiación; generalmente son sarcomas de alto grado, incluyendo OS, condrosarcoma (CS), fibrosarcoma o sarcoma indiferenciado.[27] El diagnóstico de OS intramedular de bajo grado en ocasiones requiere la exclusión de displasia fibrosa; el análisis genético de GNAS es de utilidad en el diagnóstico diferencial en casos morfológicamente ambiguos.

Enfermedad de Paget

El OS es una complicación en la enfermedad de Paget ósea subyacente. Se han identificado tres genes en las variantes. PDB2 se caracteriza por mutaciones en el gen TNFRSF11A en el cromosoma 18q22, que codifica RANK, una proteína necesaria para el desarrollo de los osteoclastos, o en el caso de Paget PDB3 el gen SQSTM1 en el cromosoma 5q35 en 40% de la enfermedad familiar. Estas mutaciones se encuentran presentes en los OS de Paget, pero no en los OS en individuos jóvenes. El gen alterado en Paget juvenil es TNFRSF11B, localizado en 8q24, que codifica por igual osteoprotegerina.[61] La enfermedad de Paget ha ayudado a identificar candidatos génicos adicionales mediante estudios proteómicos.

La variabilidad de estas enfermedades, las características del OS en sus cuadros clínicos como modo de presentación o durante el curso de la vida del paciente, nos recuerdan que el OS amerita siempre la consideración de síndromes asociados, particularmente cuando ocurre en familias, en niños o como patología ósea múltiple, o en asociación con otros tumores no óseos sincrónicos o metacrónicos.

EXPRESIÓN GÉNICA EN OSTEOSARCOMA Y SUS VARIANTES CLINICOPATOLÓGICAS

La citogenética convencional tradicional ha servido durante muchos años para documentar alteraciones cromosómicas complejas en el OS. En la revisión más reciente de tumores óseos y condroblásticos Sandberg y Bridge comentaron que algunos OS demuestran un cariotipo normal; una explicación es que las alteraciones génicas son submicroscópicas y no detectables por la citogenética tradicional por bandas G. Los métodos modernos de citogenética molecular en metafase permiten al análisis completo de los cromosomas con útiles sofisticados, permitiendo determinar un sinnúmero de alteraciones genéticas, reordenamientos y desequilibrios.[23] Con tecnologías modernas, en efecto, las alteraciones identificadas en el OS demuestran alteraciones extensas en el genoma. Entre las metodologías más útiles se incluye el cariotipo por espectro SKY y la hibridación genómica comparativa.[62,63]

Las dos variantes clinicopatológicas de OS —OS parosteal e intramedular de bajo grado, *vide infra*— presentan características relativamente consistentes.

El campo de la proteómica en OS ha identificado al factor de transcripción EBF2, cuya expresión se ve incrementada en OS previos al tratamiento.[64] La vía EBF2 parece alterada en el OS e interviene en la expresión de osteoprotegerina, asociada al metabolismo y la diferenciación de osteoclastos.

Osteosarcoma convencional

Los OS convencionales, o los de alto grado que se originan en la superficie de los huesos, y los OS dediferenciados no poseen características específicas genéticas de utilidad para su diagnóstico. Cuando en el OS convencional se encuentran cromosomas en anillo generalmente se asocian a otras anomalías, como regiones de tinción homogénea y diminutos dobles. El OS telangiectásico, considerado también del alto grado, parece tener menos alteraciones que los otros OS.[37,65]

Osteosarcoma periosteal

Se han reportado varias alteraciones, pero ninguna de ellas específica o característica para esta variante.

Osteosarcoma parosteal y osteosarcoma intramedular de bajo grado

Estos tumores, morfológicamente fascinantes en su recapitulación de diferentes componentes relativamente bien diferenciados, requieren un análisis detallado de su imagenología, topografía y morfología, y una íntima interacción entre el patólogo y el cirujano al obtener la biopsia

El OS central de bajo grado incluye alteraciones de MDM2, que es un inhibidor (regulador –) de p53, baja

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

frecuencia de alteraciones complejas o de mutación en TP53 que hacen valida su clasificación como una variante particular. El OS intramedular de bajo grado ha demostrado inversiones del cromosoma 6 y deleción de 6p22.[37,65] El OS parosteal se caracteriza por cromosomas en anillo correspondientes a 12q13–q15 como hallazgo relativamente conspicuo, que mediante hibridación genómica comparativa demuestran amplificación, incremento o ganancia de material genético en esa zona, correspondiente a los genes MDM2 y CDK4 en más de 85% de los pacientes.[22,66,67]

Osteosarcoma de células pequeñas

Es un tumor casi indiferenciado, excepto por su elaboración de matriz osteoide, que en ausencia de ella el osteosarcoma de células pequeñas (OSCP) se convierte en un diagnóstico de exclusión, descartando sarcoma de Ewing, sarcoma sinovial indiferenciado, CS mesenquimal y tumores linfoides y mieloides. El fascículo WHO cita anomalías complejas de los cromosomas 6, 16 y 17, así como deleción monoalélica de TP53.

Dos artículos recientes describen evidencias adicionales de alteraciones de EWSR1 en OSCP, introduciendo una nueva complejidad en el diagnóstico diferencial de estos tumores.[68,69]

PATOLOGÍA MOLECULAR DE TUMORES ÓSEOS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL MORFOLÓGICO DE OSTEOSARCOMA

Sarcoma de Ewing/tumor primitivo neuroectodérmico periférico *vs.* condrosarcoma mesenquimal *vs.* osteosarcoma de células pequeñas

Por lo menos tres reportes en la literatura documentan alteraciones del EWSR1 en OSCP, incluyendo un paciente con reporte de una fusión con CREB3L1, sitio donde la fusión con FUS se ha identificado en el tumor de Evans–sarcoma fibromixoides de bajo grado.[68–70] Superficialmente esto sugiere que el OSCP se manifiesta como una forma primitiva de sarcoma de hueso con fenotipo y genotipo de osteosarcoma, una variante de sarcoma de Ewing–tumor neuroectodérmico con capacidad de elaboración de matriz osteoide, sarcoma osteogénico con reordenamiento de EWSR1 o un tumor híbrido, resultado de factores genéticos de diferenciación y epigenéticos en el microambiente, donde uno u otro componente predomina.

En la mayoría de los casos el diagnóstico del OSCP y la exclusión de otros tumores no es difícil si se correlacionan la imagenología y la morfología, asegurando que la matriz osteoide es legítima —y no colágeno u otra sustancia similar— y que los elementos condroides, si están presentes, son de alto grado.[71] Si es necesario se puede establecer o corroborar el diagnóstico excluyendo los otros dos tumores mediante hibridación *in situ* para EWSR1 y ausencia de expresión de SOX9, característica del CS mesenquimal.[72] Recientemente, mediante rastreo para fusiones génicas, se identificó en el CS mesenquimal una alteración intracromosómica o probable microdeleción en el cromosoma 8, resultando en una aproximación de HYE1/NOCA2, que puede ser documentada por hibridación *in situ* por fluorescencia.[73] La combinación de presencia o ausencia de estas firmas genéticas y la ausencia de marcadores de inmunohistoquímica de expresión molecular de antígeno leucocitario CD45, TdT y expresión de MIC99 permiten un diagnóstico de certeza en estos tumores (figura 2–3).

El OS de células pequeñas no posee características genéticas particulares en la mayoría de los casos, aunque expresa osteocalcina por IHQ, que es de ayuda en el diagnóstico integral.[9,74]

Quiste óseo aneurismático *vs.* osteosarcoma telangiectásico

La distinción de estas dos lesiones quísticas de hueso no requiere metodología molecular para diferenciarlos. Sobre todo después de una fractura o de lesiones activas o clínicamente recidivantes, en ocasiones el ABC muestra cierto grado de atipia, pero nunca anaplasia o permeación a hueso esponjoso adyacente. El quiste óseo aneurismático se caracteriza por la t(16;17)(q22;p13) fusión del gen CDH11 con USPS6 en 17. Se han descrito variantes genéticas del USP6 con otros genes; por HIF las señales de la fusión se identifican en las células fusiformes.[5,75,76]

Condrosarcomas grados I, II y III *vs.* osteosarcoma condroblástico

Mediante el análisis de mutaciones se ha descrito la utilidad de mutaciones en IDH1/2 presentes en 66% de los

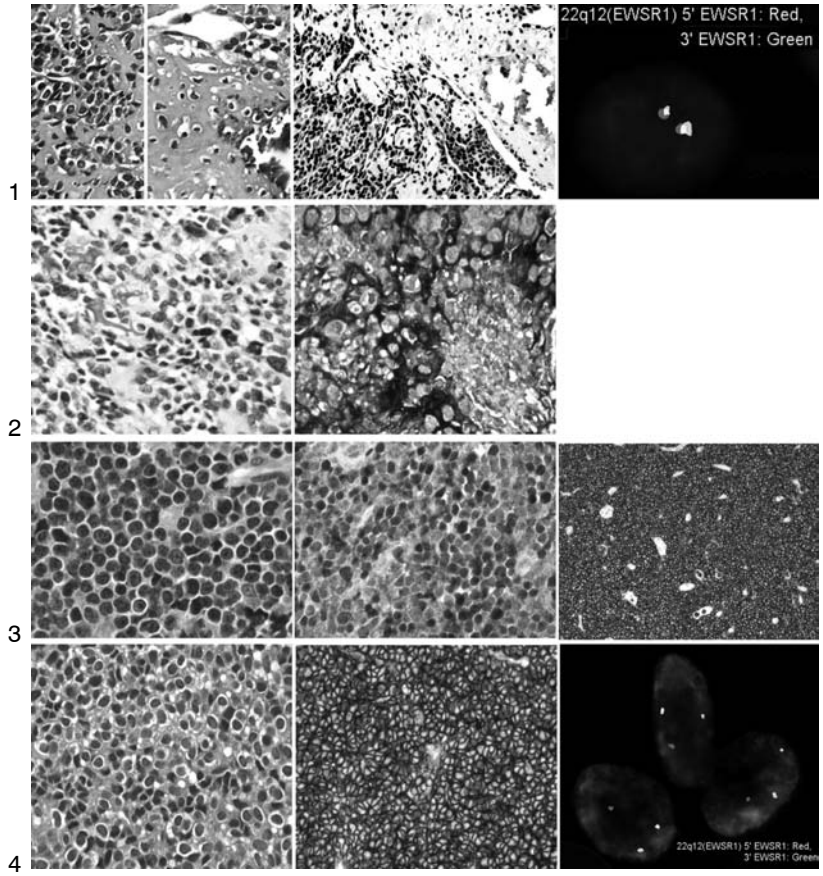


Figura 2–3. Microscopia de varios tumores óseos y la tecnología actual que aporta evidencia incontrovertible en el contexto de un diagnóstico morfológico. ***1.*** Izquierda: condrosarcoma mesenquimal morfología células primitivas con apariencia de matriz cartilaginosa y colágeno hialinizado simulando osteoide. Centro: expresión inmunohistoquímica de factor Sox9 confirma el diagnóstico. Derecha: señales EWSR1 íntegras por HISF excluyendo sarcoma de Ewing y otros tumores con reordenamiento de EWSR1. ***2.*** Izquierda: osteosarcoma de células pequeñas mostrando incontrovertible matriz osteoide elaborada por las células neoplásicas (cortesía del Dr. Alberto G. Ayala, Houston, Texas, EUA). Derecha: la osteocalcina por inmunohistoquímica con positividad en el citoplasma y matriz osteoide ocasionalmente puede ser de utilidad. ***3.*** Izquierda: linfoma linfoblástico óseo, células monótonas, núcleo de apariencia blástica. Centro: expresión nuclear de TdT, aunada a expresión difusa CD45 y CD99 confirma el diagnóstico (derecha). ***4.*** Sarcoma de Ewing morfología uniforme de células primitivas indiferenciadas. Centro: expresión de CD99 en la membrana en ausencia de otros marcadores pertinentes permite el diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos. Derecha: confirmación molecular mediante HISF demostrando reordenamiento de EWSR1 en células neoplásicas.

CS convencionales o diferenciados, a la vez no detectables en ejemplos de OS condroblásticos.[77]

Por inmunohistoquímica la expresión de galectina–1 ayuda en la distinción, ya que es expresada en tumores osteoblásticos y OS condroblásticos, pero no en CS de grados I, II y III, CS mesenquimal, CS de células claras o CS dediferenciados.[78]

Osteosarcoma de bajo grado *vs.* displasia fibrosa

Los análisis de tumores medulares intraóseos de bajo grado y OS parosteal recientemente fueron evaluados para confirmar la presencia o ausencia de la mutación GNAS —fue de utilidad que no estuviera presente en los OS o en otras lesiones fibroóseas;[79] asimismo, la expresión de MDM2 y CDK4 presentes en los OS de bajo grado parece útil en el diagnóstico diferencial con displasia fibrosa y otras lesiones fibroóseas.[80,81]

Fibrosarcoma *vs.* sarcoma sinovial intraóseo

El fibrosarcoma óseo es un diagnóstico de exclusión; los estudios recientes demuestran que muchos tumores antes considerados fibrosarcomas representan leiomiosarcomas o sarcoma sinovial intraóseo.[82] Ocasional-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mente el fibrosarcoma y el sarcoma sinovial invaden el hueso; en SS puede tener metaplasia u osificación en el estroma, confundiendo el diagnóstico. El sarcoma sinovial posee la translocación característica t(X;18)(p11; q11) que resulta en fusión de los genes SYT o SS18 con SSX1, SSX2 o SSX4, y expresión relativamente consistente y sensitiva de TLE1.[10,83,84]

Osteosarcoma periosteal y convencional condroblástico *vs.* condrosarcoma intramedular y variantes de superficie

Mediante análisis de perfil genético automatizado Kerr y col. documentaron la presencia de mutaciones en enzimas metabólicas IDH1 e IDH2 en componentes condroblásticos de osteosarcomas, a la vez ausentes en los CS estudiados.[77]

EL FUTURO DE LA PATOLOGÍA MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DEL OSTEOSARCOMA

La agrupación de neoplasias en entidades clinicopatológicas funciona en la práctica médica, pero al profundizar en los mecanismos biológicos que gobiernan su evolución la complejidad parte de mecanismos universales y generales hacia factores moduladores particulares. Las nuevas tecnologías, como la secuenciación de tercera generación o la secuencia masiva en paralelo, permiten un análisis más rápido y completo, y facilitan la obtención de una gran cantidad de información, incluyendo la identificación de nuevos mecanismos oncogénicos.[85] La interpretación de esta información requiere un análisis computacional sofisticado. Los especialistas en bioinformática, poderosos equipos y complejos programas computacionales y de estadística laboran el análisis e interpretación de los hallazgos. La disparidad que existe entre la cantidad de información, la habilidad para integrarla y la disponibilidad de fármacos capaces de influir o modificarlos constituyen un reto importante.[28] La cantidad de información disponible incrementa exponencialmente el potencial de errores o la sobrestimación de importancia en genes, por lo que se requiere una evaluación estricta de información absolutamente relevante.[86] Cada avance tecnológico ocupa su lugar en la metodología y el armamento moderno de la medicina. El descubrimiento de genes involucrados en la patogénesis de varios tumores como blancos para la intervención y modificación farmacológica ofrece nuevas y evidentes opciones en la exploración del manejo del sarcoma osteogénico.[13]

Es importante recordar que cada fase en la historia natural del osteosarcoma presenta diferentes mecanismos moleculares del tumor y del huésped interactuando de forma compleja. La invasividad local, el acceso al compartimento extraóseo, la invasión vascular, la diseminación e implantación en sitios metastásicos en un nuevo microambiente y su progresión de allí representan nuevas fases del tumor o nuevos tumores.[3,51]

El futuro traerá la integración de nuevos parámetros en el manejo del osteosarcoma, derivados del muestreo del tumor y del genoma del paciente. La patología diagnóstica continúa su transformación como parte integral de la medicina clínica individualizada, aportando diagnósticos específicos y material e información integrada de estudios pronósticos y de sensibilidad terapéutica a través de la patología molecular. Nos compete a todos mantenernos viables, en colaboración continua e informada en el manejo del paciente con osteosarcoma, para el óptimo y especializado servicio de la medicina ultramoderna.

REFERENCIAS

1. **Rosai J:** Why microscopy will remain a cornerstone of surgical pathology. *Lab Invest* 2007;87(5):403–408.
2. **Dahlin DC, Unni KK:** Osteosarcoma of bone and its important recognizable varieties. *Am J Surg Pathol* 1977;1(1):61–72.
3. **Greaves M, Maley CC:** Clonal evolution in cancer. *Nature* 2012;481(7381):306–313.
4. **Cohen MC, Marven S, Walker J, Gerrard M:** A strategy for efficient handling of fresh tumor needle biopsies that allows histological and cytopathological assessment. *Diagnostic Cytopathology* 2008;36(5):285–289.
5. **Demicco EG:** Sarcoma diagnosis in the age of molecular pathology. *Adv Anat Pathol* 2013; 20(4):264–274.
6. **Killian JK, Walker RL, Suuriniemi M, Jones L, Scurci S *et al.:*** Archival fine–needle aspiration cytopathology (FNAC) samples: untapped resource for clinical molecular profiling. *J Mol Diagn* 2010;12(6):739–745.
7. **Monforte MH, Dumont D, Dickinson D, Gellatly S, Callea P *et al.:*** Cytospin preparations from tumor core/wedge biopsies and resection specimens for thorough morphologic sampling and interphase FISH. A versatile, rapid and comprehensive ancillary procedure. Abstract. En: *Pathology.*

Vancouver, Society for Pediatric Pathology, Modern Pathology, 2012:319.
8. **Fanburg JC, Rosenberg AE, Weaver DL, Leslie KO, Mann KG *et al.:*** Osteocalcin and osteonectin immunoreactivity in the diagnosis of osteosarcoma. *Am J Clin Pathol* 1997;108(4):464–473.
9. **Machado I, Alberghini M, Giner F, Corrigan M, O'Sullivan M *et al.:*** Histopathological characterization of small cell osteosarcoma with immunohistochemistry and molecular genetic support. A study of 10 cases. *Histopathology* 2010; 57(1):162–167.
10. **Fletcher CDM, Bridge JA, Pancras CWH, Mertens F (eds.):** *Tumours of soft tissue and bone.* 4ª ed. Lyon, IARC Press, 2013.
11. **Bagasra O:** Protocols for the *in situ* PCR–amplification and detection of mRNA and DNA sequences. *Nat Protoc* 2007;2 (11):2782–2795.
12. **Sweeney RT, Zhang B, Zhu SX, Varma S, Smith KS *et al.:*** Desktop transcriptome sequencing from archival tissue to identify clinically relevant translocations. *Am J Surg Pathol* 2013;37(6):796–803.
13. **Williams ES, Hegde M:** Implementing genomic medicine in pathology. *Adv Anat Pathol* 2013;20(4):238–244.
14. **Suehara Y, Kubota D, Kikuta K, Kaneko K, Kawai A *et al.:*** Discovery of biomarkers for osteosarcoma by proteomics approaches. *Sarcoma* 2012;2012:425636.
15. **Gilbert S:** Paraxial and intermediate mesoderm. Osteogenesis. Developmental biology. Massachusets, Sinauer Associates, 2006:455–458.
16. **Gaspar N, di Giannatale A, Geoerger B, Redini F, Corradini N *et al.:*** Bone sarcomas: from biology to targeted therapies. *Sarcoma* 2012;2012:301975.
17. **Akiyama H, Chaboissier MC, Martin JF, Schedl A, de Crombrugghe B:** The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6. *Genes Dev* 2002;16(21):2813–2828.
18. **Dorfman HD, Czerniak B:** *Bone tumors*. Missouri, Mosby, 1998.
19. **Karsenty G:** The genetic transformation of bone biology. *Genes Dev* 1999;13(23):3037–3051.
20. **Chen D, Zhao M, Mundy GR:** Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 2004;22(4):233–241.
21. **Mohseny AB, Cai Y, Kuijjer M, Xiao W, van den Akker B *et al.:*** The activities of Smad and Gli mediated signalling pathways in high–grade conventional osteosarcoma. *Eur J Cancer (Oxford 1990)* 2012;48(18):3429–3438.
22. **Bridge JA, Nelson M, McComb E, McGuire MH, Rosenthal H *et al.:*** Cytogenetic findings in 73 osteosarcoma specimens and a review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;95(1):74–87.
23. **Sandberg AA, Bridge JA:** Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: chondrosarcoma and other cartilaginous neoplasms. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;143(1):1–31.
24. **Basu Roy U, Basilico C, Mansukhani A:** Perspectives on cancer stem cells in osteosarcoma. *Cancer Lett* 2012.
25. **Liu B, Ma W, Jha RK, Gurung K:** Cancer stem cells in osteosarcoma: recent progress and perspective. *Acta Oncol* 2011;50(8):1142–1150.
26. **Yang X, Wang YP, Liu FX, Zeng K, Qian MQ *et al.:*** Increased invasiveness of osteosarcoma mesenchymal stem cells induced by bone–morphogenetic protein–2. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2013;49(4):270–278.
27. **Lietman S, Levine M, Siegal GP:** McCune–Albright syndrome. En: Bosman F, Jaffe ES, Lakhani S *et al.* (eds.): *World Health Organization classification of tumours.* 4ª ed. Lyon, IARC Press, 2013:363–363.
28. **Jaffe N:** Osteosarcoma: review of the past, impact on the future. The American experience. *Cancer Treat Res* 2009;152: 239–262.
29. **Rosenberg AE, Cleton Jansen AM, Pinieux GD, Deyrup AT, Hauben E *et al.:*** Conventional osteosarcoma. En: *World Health Organization classification and genetics of tumours of bone and soft tissue.* 4ª ed. Lyon, IARC Press, 2013.
30. **Meyerson M, Pellman D:** Cancer genomes evolve by pulverizing single chromosomes. *Cell* 2011;144(1):9–10.
31. **Righolt C, Mai S:** Shattered and stitched chromosomes–chromothripsis and chromoanasynthesis–manifestations of a new chromosome crisis? *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51(11):975–981.
32. **Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, Yang F, Bignell GR *et al.:*** Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011;144 (1):27–40.
33. **Broadhead ML, Clark JC, Myers DE, Dass CR, Choong PF:** The molecular pathogenesis of osteosarcoma: a review. *Sarcoma* 2011;2011:959248.
34. **Hansen M:** Genetic and molecular aspects of osteosarcoma. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002;2(6):554–560.
35. **Kansara M, Thomas DM:** Molecular pathogenesis of osteosarcoma. *DNA Cell Biol* 2007;26(1):1–18.
36. **Ladanyi M, Gorlick R:** Molecular pathology and molecular pharmacology. *Pediatr Pathol Mol Med* 2000;19:391–415.
37. **Martin JW, Squire JA, Zielenska M:** The genetics of osteosarcoma. *Sarcoma* 2012;2012:627254.
38. **Trihia H, Valavanis C:** Histopathology and molecular pathology of bone and extraskeletal osteosarcomas. *Osteosarcoma* 2012.
39. **Wang LL:** Biology of osteogenic sarcoma. *Cancer J* 2005; 11(4):294–305.
40. **Levine AJ, Oren M:** The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Rev Cancer* 2009;9(10):749–758.
41. **Feldser DM, Kostova KK, Winslow MM, Taylor SE, Cashman C *et al.:*** Stage–specific sensitivity to p53 restoration during lung cancer progression. *Nature* 2010;468 (7323):572– 575 (10.1038/nature09535).
42. **Chandhanayingyong C, Kim Y, Staples JR, Hahn C, Youngin Lee F:** MAPK/ERK signaling in osteosarcomas, Ewing sarcomas and chondrosarcomas: therapeutic implications and future directions. *Sarcoma* 2012;2012:8.
43. **Soussi T:** Advances in carcinogenesis: a historical perspective from observational studies to tumor genome sequencing and TP53 mutation spectrum analysis. *Biochim Biophys Acta* 2011;1816(2):199–208.
44. **Di Fiore R, D'Anneo A, Tesoriere G, Vento R:** RB1 in cancer: different mechanisms of RB1 inactivation and alterations of pRb pathway in tumorigenesis. *J Cell Physiol* 2013; 228(8):1676–1687.
45. **Grigoriadis AE, Wang ZQ, Wagner EF:** Fos and bone cell development: lessons from a nuclear oncogene. *Trends Genet* 1995;11(11):436–441.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

46. **Dorfman HD, Czerniak B:** Molecular biology of bone tumors. En: *Bone tumors.* St. Louis, Mosby, 1998:55–84.
47. **Lamoureux F, Richard P, Wittrant Y, Battaglia S, Pilet P *et al.:*** Therapeutic relevance of osteoprotegerin gene therapy in osteosarcoma: blockade of the vicious cycle between tumor cell proliferation and bone resorption. *Cancer Res* 2007; 67(15):7308–7318.
48. **Martin JW, Zielenska M, Stein GS, van Wijnen AJ, Squire JA:** The role of RUNX2 in osteosarcoma oncogenesis. *Sarcoma* 2011;2011.
49. **Thomas DM:** Wnts, bone and cancer. *J Pathol* 2010;220(1): 1–4.
50. **Cai Y, Mohseny AB, Karperien M, Hogendoorn PC, Zhou G *et al.:*** Inactive Wnt/beta–catenin pathway in conventional high–grade osteosarcoma. *J Pathol* 2010;220(1): 24–33.
51. **Ando K, Mori K, Verrecchia F, Marc B, Redini F *et al.:*** Molecular alterations associated with osteosarcoma development. *Sarcoma* 2012;2012:523432.
52. **Rubin EM, Guo Y, Tu K, Xie J, Zi X, Hoang BH:** Wnt inhibitory factor 1 decreases tumorigenesis and metastasis in osteosarcoma. *Mol Cancer Ther* 2010;9(3):731–741.
53. **Testa JR, Malkin D, Schiffman JD:** Connecting molecular pathways to hereditary cancer risk syndromes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013;2013:81–90.
54. **Malkin D**: Li–Fraumeni syndrome. En: Bosman F, Jaffe ES, Lakhani S *et al.* (eds.): *World Health Organization classification of tumours.* 4ª ed. Lyon, IARC Press, 2013:379–381.
55. **Cavenee W, Bogler O, Hadjistilanou T, Newsham I:** Retinoblastoma syndrome. En: Bosman F, Jaffe ES, Lakhani S *et al.* (eds.): *World Health Organization classification of tumours.* 4ª ed. Lyon, IARC Press, 2013:388–390.
56. **Calvert GT, Randall RL, Jones KB, Cannon Albright L, Lessnick S *et al.:*** At–risk populations for osteosarcoma: the syndromes and beyond. *Sarcoma* 2012;2012:152382.
57. **Monnat RJ:** Werner syndrome. En: Bosman F, Jaffe ES, Lakhani S *et al.* (eds.): *World Health Organization classification of tumours.* 4ª ed. Lyon, IARC Press, 2013:393–394.
58. **Lindor MN, Hicks MJ:** Rothmund–Thomson syndrome. En: Bosman F, Jaffe ES, Lakhani S *et al.* (eds.): *World Health Organization classification of tumours.* 4ª ed. Lyon, IARC Press, 2013:390–392.
59. **Mulvihill JJ, Gralnick HR, Whang–Peng J, Leventhal BG:** Multiple childhood osteosarcomas in an American Indian family with erythroid macrocytosis and skeletal anomalies. *Cancer* 1977;40(6):3115–3122.
60. **Riminucci M, Robey PG, Saggio I, Bianco P:** Skeletal progenitors and the GNAS gene: fibrous dysplasia of bone read through stem cells. *J Mol Endocrinol* 2010;45(6):355–364.
61. **Merchant A, Smielewska M, Patel N, Akunowicz JD, Saria EA *et al.:*** Somatic mutations in SQSTM1 detected in affected tissues from patients with sporadic Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2009;24(3):484–494.
62. **Man TK, Lu XY, Jaeweon K, Perlaky L, Harris CP *et al.:*** Genome–wide array comparative genomic hybridization analysis reveals distinct amplifications in osteosarcoma. *BMC Cancer* 2004;4:45.
63. **Pinkel D, Segraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D *et al.:*** High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 1998;20(2):207–211.
64. **Patino GA, Zalacain M, Folio C, Zandueta C *et al.:*** Profiling of chemonaive osteosarcoma and paired–normal cells identifies EBF2 as a mediator of osteoprotegerin inhibition to tumor necrosis factor–related apoptosis–inducing ligand–induced apoptosis. *Clin Cancer Res* 2009;15(16):5082–5091.
65. **Sandberg A, Bridge J:** Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: osteosarcoma and related tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;145(1):1–30.
66. **Mejía GS, Quejada M, Gokgoz N, Gill M, Parkes RK *et al.:*** Characterization of the 12q15 MDM2 and 12q13–14 CDK4 amplicons and clinical correlations in osteosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(6):518–525.
67. **Szymanska J, Mandahl N, Mertens F, Tarkkanen M, Karaharju E *et al.:*** Ring chromosomes in parosteal osteosarcoma contain sequences from 12q13–15: a combined cytogenetic and comparative genomic hybridization study. *Genes Chromosomes Cancer* 1996;16(1):31–34.
68. **Debelenko LV, McGregor LM, Shivakumar BR, Dorfman HD, Raimondi SC:** A novel EWSR1–CREB3L1 fusion transcript in a case of small cell osteosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(12):1054–1062.
69. **Dragoescu E, Jackson Cook C, Domson G, Massey D, Foster WC:** Small cell osteosarcoma with Ewing sarcoma breakpoint region 1 gene rearrangement detected by interphase fluorescence *in situ* hybridization. *Ann Diagn Pathol* 2012.
70. **Noguera R, Navarro S, Triche TJ:** Translocation (11:22) in small cell osteosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;45: 121–124.
71. **Ayala AG, Ro JY, Raymond AK, Jaffe N, Chawla S *et al.:*** Small cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer* 1989;64(10):2162–2173.
72. **Wehrli BM, Huang W, de Crombrugghe B, Ayala AG, Czerniak B:** Sox9, a master regulator of chondrogenesis, distinguishes mesenchymal chondrosarcoma from other small blue round cell tumors. *Hum Pathol* 2003;34(3):263–269.
73. **Wang L, Motoi T, Khanin R, Olshen A, Mertens F *et al.:*** Identification of a novel, recurrent HEY1–NCOA2 fusion in mesenchymal chondrosarcoma based on a genome–wide screen of exon–level expression data. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(2):127–139.
74. **Nishio J, Gentry JD, Neff JR, Nelson M, Daniels W *et al.:*** Monoallelic deletion of the p53 gene through chromosomal translocation in a small cell osteosarcoma. *Virchows Arch* 2006;448(6):852–856.
75. **Althof PA, Ohmori K, Zhou M, Bailey JM, Bridge RS *et al.:*** Cytogenetic and molecular cytogenetic findings in 43 aneurysmal bone cysts: aberrations of 17p mapped to 17p13.2 by fluorescence *in situ* hybridization. *Mod Pathol* 2004;17(5):518–525.
76. **Oliveira AM, Pérez AAR, Dal Cin P, Gebhardt MC, Chen CJ *et al.:*** Aneurysmal bone cyst variant translocations upregulate USP6 transcription by promoter swapping with the ZNF9, COL1A1, TRAP150, and OMD genes. *Oncogene* 2005;24(21):3419–3426.
77. **Kerr DA, López HU, Deshpande V, Hornicek FJ, Duan Z *et al.:*** Molecular distinction of chondrosarcoma from chondroblastic osteosarcoma through IDH1/2 mutations. *Am J Surg Pathol* 2013;37(6):787–795.

78. **Gómez BA, Mourcin F, Gourraud PA, Bouvier C, de Pinieux G *et al.:*** Galectin–1 is a powerful marker to distinguish chondroblastic osteosarcoma and conventional chondrosarcoma. *Hum Pathol* 2010;41(9):1220–1230.
79. **Tabareau DF, Collin C, Gómez BA, Decouvelaere AV, Bouvier C *et al.:*** Diagnostic value of investigating GNAS mutations in fibro–osseous lesions: a retrospective study of 91 cases of fibrous dysplasia and 40 other fibro–osseous lesions. *Mod Pathol* 2013.
80. **Hameed M, Dorfman H:** Primary malignant bone tumors–recent developments. *Sem Diag Pathol* 2011;28(1):86–101.
81. **Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, Shibata T, Beppu Y *et al.:*** Immunohistochemical analysis of MDM2 and CDK4 distinguishes low–grade osteosarcoma from benign mimics. *Mod Pathol* 2010;23(9):1279–1288.
82. **Chan F, Folpe AL, Inwards CY:** Primary fibrosarcoma of bone: a re–evaluation of cases seen at a single institution for the period 1913–2009. Abstract. *Mod Pathol* 2012;25(2):9A.
83. **Foo WC, Cruise MW, Wick MR, Hornick JL:** Immunohistochemical staining for TLE1 distinguishes synovial sarcoma from histologic mimics. *Am J Clin Pathol* 2011;135(6):839–844.
84. **Terry J, Saito T, Subramanian S, Ruttan C, Antonescu CR *et al.:*** TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):240–246.
85. **Kobayashi E, Hornicek FJ, Duan Z:** MicroRNA involvement in osteosarcoma. *Sarcoma* 2012;2012:359739.
86. **Ledford H:** Big science: the cancer genome challenge. *Nature* 2010;464(7291):972–974.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 3

Diagnóstico morfológico y clasificación del osteosarcoma

Rodolfo Rodríguez Jurado

El término osteosarcoma es el más utilizado y sancionado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para definir una neoplasia maligna mesenquimal que tiene la capacidad de formar osteoide o matriz ósea; quizá en español sí se considera la acepción de génesis como "proceso de formación" y sea más atinado denominarlo sarcoma osteogénico.

Para el diagnóstico morfológico del osteosarcoma se deben considerar cinco parámetros básicos: la edad del paciente, el hueso afectado, el área específica dentro del hueso, la apariencia radiográfica y la apariencia microscópica.[1] Antes de evaluar la apariencia microscópica el patólogo debe valorar los cuatro primeros parámetros, determinando la necesidad de hacerlo en forma conjunta con el radiólogo, el ortopedista o el cirujano oncólogo, según la dificultad del caso. Es conocida su frecuencia en la segunda década de la vida y afecta ligeramente más a los varones; otro pico de incidencia es después de los 40 años de edad, pero se han observado casos en niños preescolares e incluso casos congénitos.[2] Los sitios más comunes son alrededor de la rodilla, la metáfisis inferior del fémur y la superior de la tibia, el húmero, la pelvis, la mandíbula y el peroné. Asimismo, se han descrito casos multifocales o poliostóticos.

Desde el punto de vista morfológico el osteosarcoma se puede dividir en varios subgrupos, por ejemplo, osteoblástico, condroblástico y fibroblástico; estos términos reflejan la gran variabilidad microscópica de la neoplasia, y se debe considerar que casi invariablemente hay una mezcla de varios componentes presente en un solo tumor (figuras 3–1 a 3–4). Si se considera el patrón de crecimiento el osteosarcoma se puede subdividir en lesiones que se originan y crecen dentro del hueso, denominadas osteosarcomas intramedulares, y en los que crecen en la superficie del mismo, denominados osteosarcomas de superficie (antes yuxtacorticales), que se desarrollan dentro del periostio o en el tejido parosteal. Hay que considerar que también hay osteosarcomas primarios de partes blandas que son raros en sí, sobre todo en los niños; se han reportado en pacientes entre la quinta y la séptima décadas de la vida, y de ellos la mitad se localizan en el muslo. Otros sitios reportados son los glúteos, los hombros, el tronco y el retroperitoneo. Por definición, estos tumores no se derivan del hueso, pero pueden en forma secundaria afectar el periostio, la corteza o el canal medular; todos los subtipos han sido descritos, pero los más comunes son los osteoblásticos. En el OS de partes blandas se ha reportado la utilidad del

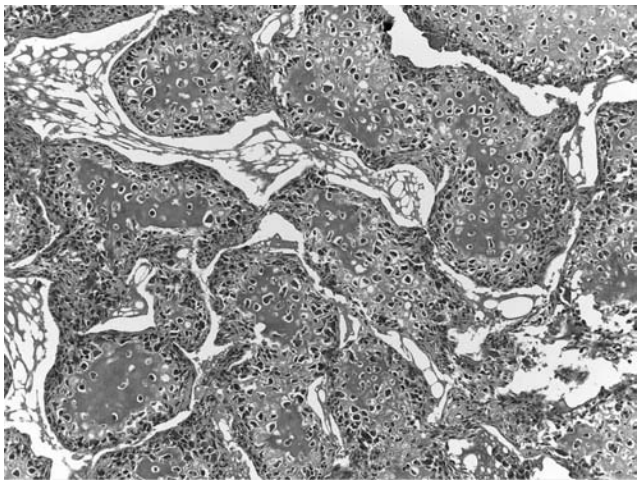


Figura 3–1. Osteosarcoma osteoblástico. Neoplasia lobulada pleomórfica con depósito de osteoide. Hematoxilina y eosina, 10 X.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

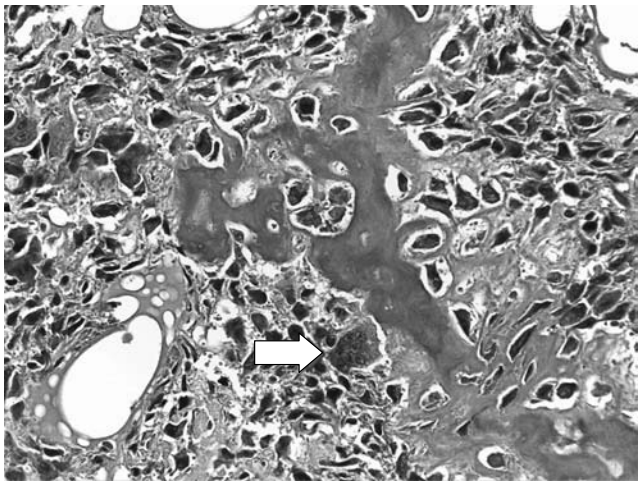


Figura 3–2. Osteosarcoma osteoblástico. Además de la neoplasia pleomórfica, nótense los osteoclastos de apariencia benigna (flecha). Hematoxilina y eosina, 25 X.

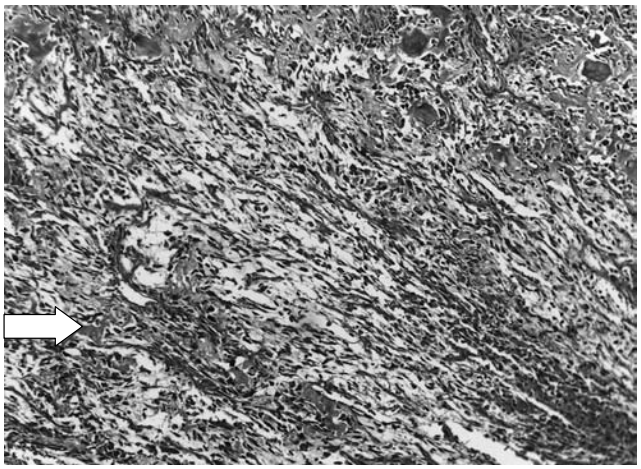


Figura 3–4. Osteosarcoma fibroblástico. La flecha señala el material osteoide entre las células neoplásicas fusiformes. Hematoxilina y eosina, 10 X.

marcador de inmunohistoquímica osteocalcina en 82% de los casos; es digna de mencionar la positividad en estos casos de cualquier tipo histológico del marcador CD99, que durante un tiempo se creyó que era específico del sarcoma de Ewing.

El pronóstico en estos casos es muy pobre, pues 75% de los pacientes mueren dentro de los cinco años posteriores al diagnóstico.[3]

La característica clave del diagnóstico microscópico es la detección en algún lugar del tumor de osteoide y de hueso (es decir, osteoide calcificado), producido directamente por las células neoplásicas malignas (figura 3–5). Cabe resaltar que existen regiones, como la mandíbula, en que la demostración de osteoide puede ser muy difícil y requerir un muestreo amplio, lo que complica el diagnóstico en una biopsia limitada.[4] Es preferible en ocasiones no comprometerse al diagnóstico y solicitar una biopsia más amplia.

El osteoide se reconoce microscópicamente por su calidad eosinófila (afinidad a la eosina, el colorante básico en la tinción de hematoxilina y eosina), su apariencia en vidrio esmerilado, sus contornos irregulares y el hecho de estar rodeado (desafortunadamente no siempre) por un ribete de osteoblastos. Se debe considerar que el osteoide está constituido por colágena, como la proteína estructural primaria del hueso, y la mayoría está constituida por colágena tipo I, colágena tipo V en

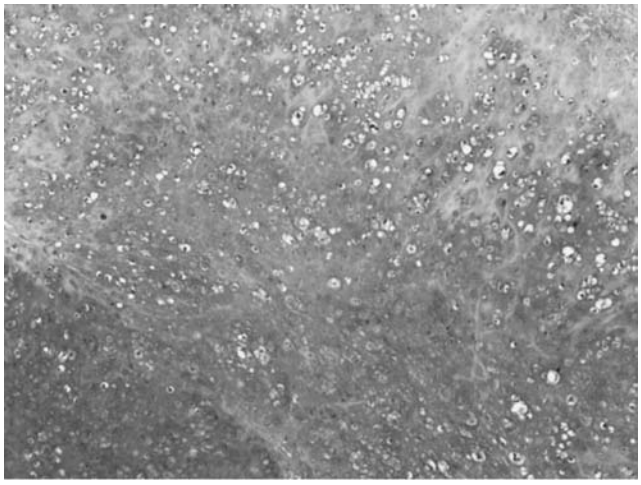


Figura 3–3. Porción condroblástica de un osteosarcoma. Este campo es indistinguible de un condrosarcoma. Hematoxilina y eosina, 10 X.

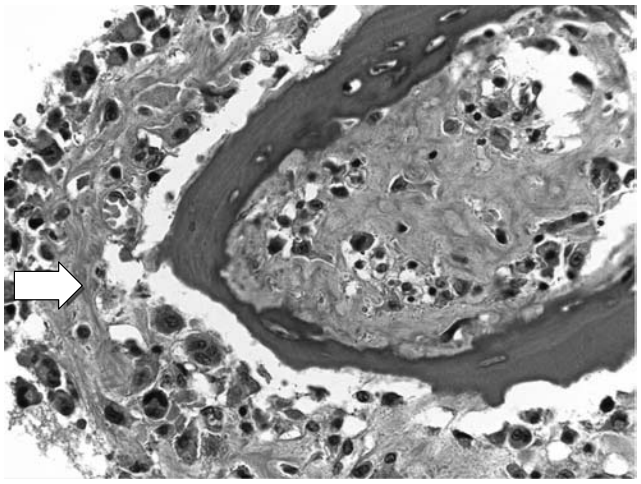


Figura 3–5. Osteoide producido por células malignas (flecha). La espícula ósea central corresponde a hueso normal. Hematoxilina y eosina, 40 X.

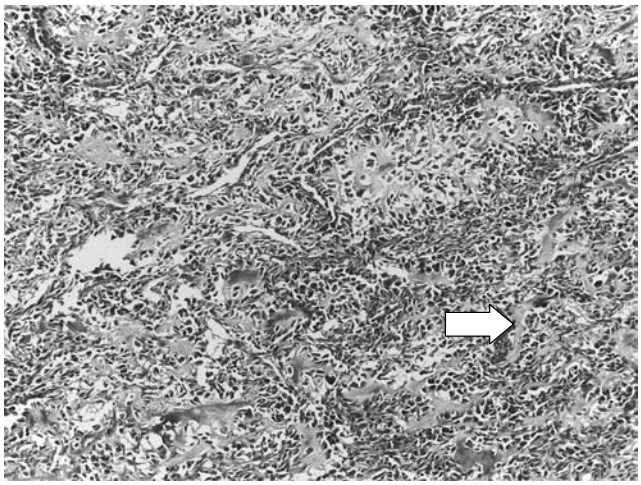


Figura 3–6. Patrón en encaje del material osteoide (flecha); este material eosinófilo fino se dispone en todo el campo. Hematoxilina y eosina, 10 X.

menor cantidad y sólo trazos de colágena III, XI y XIII,[5] que desde el punto de vista práctico puede ser imposible distinguir de la colágena hialinizada; es útil recordar que el osteoide es de apariencia homogénea más que fibrilar, puede exhibir calcificación puntiforme y las células adyacentes ser regordetas. En ocasiones el osteoide tiene una disposición en encaje y a veces puede simular someramente hifas fúngicas (figura 3–6). El OS puede destruir las trabéculas óseas preexistentes o crecer al lado de ellas y dificultar la distinción entre ambas; en ocasiones las trabéculas malignas sólo muestran mayor basofilia en relación con las preexistentes no neoplásicas (figura 3–7).

Cuando en una biopsia se encuentra un osteosarcoma condroblástico —si el tumor es ampliamente muestreado— se encuentra un componente osteoblástico.[4]

En ocasiones la designación de un condrosarcoma en un caso dado puede ser arbitraria, ya que no hay un marcador específico del osteoide; lo mismo sucede con un fibrohistiocitoma maligno o fibrosarcoma primario de hueso. Esto es útil considerarlo en casos de condrosarcoma desdiferenciado, que siempre ha sido considerado por algunos autores como osteosarcoma, y en el caso del fibrohistiocitoma maligno primario de hueso manejado como osteosarcoma.

Un tumor extensamente fibroblástico con escaso o cuestionable osteoide en las metástasis puede ser muy esclerótico.

Muchos osteosarcomas contienen células gigantes del tipo del osteoclasto; esto no causa confusión diagnóstica a menos que el osteosarcoma sea tan rico en células gigantes que la naturaleza maligna del tumor pueda ser pasada por alto. Uno de los problemas más difíciles en patología ósea tumoral es diferenciar un osteosarcoma rico en células gigantes de un tumor de células gigantes. Si un niño tiene un tumor de células gigantes en una localización poco usual, como la metáfisis de un hueso en crecimiento, se debe considerar la presencia de un osteosarcoma.

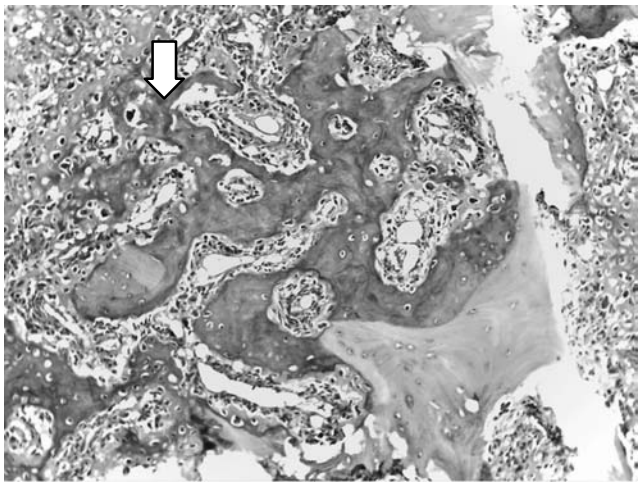


Figura 3–7. Espículas de osteosarcoma (flecha) entre trabéculas óseas preexistentes. Hematoxilina y eosina, 10 X.

CLASIFICACIÓN

Casi 60% de los osteosarcomas de las grandes series de la Clínica Mayo son osteoblásticos, 24% son fibroblásticos y 20% son condroblásticos.

Los tipos de osteosarcoma se resumen en el cuadro 3–1.[3,4,6]

El OS posradiación se refiere a sarcomas óseos expuestos previamente a radioterapia; aunque existen otros tipos de sarcomas posradiación en adultos o niños, como fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, etc., sin duda el más frecuente es el OS.[4] El intervalo entre la irradiación y el diagnóstico de sarcoma puede variar de 1 a 55 años, aunque es mucho menos frecuente en periodos menores de cinco años y ocurre en más pacientes en un periodo de 20 años; la dosis de radiación usualmente es mayor de 20 Gy.[3] En esta serie fue más frecuente en mujeres y en dos tercios de los pacientes de 40 años de edad o mayores; hay una tendencia a ocurrir en huesos inusuales para OS, como la clavícula, la escápula, las costillas y el sacro.

Los niños tratados con altas dosis de radioterapia y quimioterapia tienen un alto riesgo de desarrollar un OS.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 3–1. Clasificación del osteosarcoma

Tipo	Número y porcentaje de casos Unni[4]	OMS[3] (%)	Dorfman[6] (%)
Osteosarcoma convencional	1 449 (55%)	60	60
Otros	503 (19%)	No establecido	No establecido
Osteosarcoma de mandíbula	137 (5%)	No establecido	< 6
Osteosarcoma en enfermedad de Paget	61 (2%)	0.7 a 0.95	1 a 10
Osteosarcoma posradiación	110 (4%)	3.4 a 5.5	No establecido
Osteosarcoma en entidades benignas	20 (1%)	0.4	0.4
Osteosarcoma telangiectásico	67 (3%)	4	4
Osteosarcoma de células pequeñas	9 (< 1 %)	1.5	No establecido
Osteosarcoma parosteal (yuxtacortical)	75 (3%)	4	3
Osteosarcoma en condrosarcoma desdiferenciado	78 (3%)	No establecido	No establecido
Total	2 617 (100%)	No establecido	No establecido

Sin duda, la mayor predisposición genética para desarrollar OS se encuentra en los pacientes con retinoblastoma hereditario. Existen varias series de pacientes con segundas neoplasias en pacientes que sobreviven a retinoblastoma; la mayoría del segundo cáncer son sarcomas y casi 50% son osteosarcomas.[7] Inicialmente se consideró que era una complicación relacionada con la radioterapia, pero ahora se sabe que la relación es independiente del tipo de esquema terapéutico utilizado, ya que los cánceres secundarios ocurren virtualmente siempre en pacientes con retinoblastoma hereditario con deleción de la línea germinal, en sitios distantes del tejido radiado (se han observado algunos casos de OS de tibia y fémur) e incluso en pacientes que no recibieron radioterapia. Es frecuente en el cráneo posterior a radiación. Varios estudios confirman el *locus* específico afectado en la generación de retinoblastoma mapeado en el cromosoma 13q14, denominado *locus* de susceptibilidad RB, que está implicado también en la generación de OS, aun en pacientes sin historia previa de retinoblastoma. El manejo agresivo del OS mejora el periodo libre de enfermedad en estos pacientes.[8]

El OS en un condrosarcoma desdiferenciado, como en una lesión en adultos, y se refiere cuando en un condrosarcoma existen áreas de un sarcoma más anaplásico significativamente, que en más de la mitad de los casos corresponde a un OS, aunque la desdiferenciación puede corresponder a fibrosarcoma o fibrohistiocitoma maligno. Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por áreas bien delimitadas de condrosarcoma de bajo grado con cambio abrupto de tumor anaplásico productor de osteoide.

El OS parosteal es un OS de bajo grado que se deriva de la superficie del hueso; aunque en realidad es raro (cuadro 3–1), es el tipo más común de OS de superficie; hay ligero predominio en el sexo femenino y la mayoría de los pacientes son adultos jóvenes, aunque es importante destacar que una tercera parte de ellos se presentan en la tercera década de la vida.[3] La mayoría de los casos se aprecian en la superficie posterior del fémur distal. También se conoce como OS yuxtacortical de bajo grado. Radiológicamente puede simular un osteocondroma, pero su alta mineralización debe hacer sospechar una lesión maligna. Desde el punto de vista morfológico, también puede simular osteocondroma en la mitad de los casos, sólo que el capuchón de cartílago es ligeramente hipercelular y carece del ordenamiento columnar del osteocondroma; con frecuencia está constituido por hueso trabecular bien formado, que semeja hueso normal en un estroma hipocelular. El estroma es fusocelular y exhibe mínima atipia con apariencia benigna,[6] aunque en 20% de los casos muestra mayor atipia y mayor celularidad. En pocos casos puede haber desdiferenciación, es decir, zonas con un sarcoma de alto grado, más frecuentes en la recurrencia.

El OS multicéntrico en la serie de la Clínica Mayo se desarrolló en dos hermanos con síndrome de Bloom (fragilidad cromosómica que sensibiliza a los pacientes a la radiación ultravioleta y predispone a tumores sólidos o linfomas), en un paciente con síndrome de Rothmund–Thomson (poiquilodermia congénita), en un paciente con síndrome de Li–Fraumeni y en uno más con osteopoiquilosis. Los OS en poiquilodermia congénita han sido intramedulares y tienen tendencia a desarrollarse en huesos inusuales.[6]

El OS periosteal, cuyo nombre se confunde irremediablemente con el parosteal, es denominado por Shajowitz como condrosarcoma yuxtacortical y por la OMS como osteosarcoma condroblástico yuxtacortical, lo cual pone de relieve la diferenciación condroide usual-

mente dominante en el patrón histológico de estos tumores, pero que en forma característica tiene producción de trabéculas óseas en el centro de los lóbulos condroblásticos para sostener el diagnóstico de OS. Además, puede haber espículas de hueso nuevo cerca de la corteza ósea subyacente. No está claro si este tumor nace del periostio o de la contigua capa externa cortical. La denominación periosteal ha ganado terreno y parece ser apropiada. Hay una tendencia de este tumor que vale la pena recordar: afecta la diáfisis del fémur y la tibia. La apariencia radiológica es contundente. Si en el detalle morfológico hay zonas pleomórficas se descarta el OS periosteal y se considera el de superficie de alto grado. La adecuada resección quirúrgica es suficiente en el manejo de estos pacientes.

El OS de superficie de alto grado es una neoplasia rara que ocurre en la superficie cortical de hueso, con frecuencia en la región distal del fémur, en la segunda década de la vida y en especial en los varones. Como su nombre lo indica, es altamente anaplásico, aunque la imagen radiológica se pueda confundir con el OS periosteal. Puede haber afección focal intramedular, pero si ésta es extensa milita contra el diagnóstico de OS de superficie de alto grado. El comportamiento biológico es como el del OS convencional.

El OS telangiectásico inicialmente se consideró como una variante más agresiva que la convencional y de pronóstico más sombrío; con los esquemas actuales de quimioterapia el pronóstico se ha equiparado entre ambos. De hecho, se considera que el OS telangiectásico es particularmente sensible a la quimioterapia preoperatoria y puede considerarse de buen pronóstico; es más frecuente en la segunda década de la vida y en el sexo masculino. El criterio para el diagnóstico de esta variante debe ser estricto: la imagen radiológica implica una lesión lítica pura; cualquier apreciación de esclerosis excluye este diagnóstico. Desde el punto de vista macroscópico, tiene el aspecto de un contenedor hemático (figura 3–8). Microscópicamente se pueden apreciar dos patrones: comúnmente hay espacios separados por septos, como en el quiste óseo aneurismático, pero las células que revisten los septos son citológicamente malignas; rara vez puede ocurrir que en el ambiente hemorrágico sólo se encuentren células muy pleomórficas, sin ningún otro patrón (figuras 3–9 y 3–10). La producción de osteoide es mínima y puede llegar a ser que no haya osteoide, por lo que el diagnóstico diferencial con quiste óseo aneurismático puede ser difícil y ha motivado que se reporte como osteosarcoma ex quiste óseo aneurismático.

El OS en la enfermedad de Paget de los huesos afecta predominantemente a los adultos; aunque es el sarcoma más frecuente en estos pacientes no es el único, pues dichos pacientes también pueden presentar fibrosarcomas, histiocitomas fibrosos malignos, tumor de células gigantes y linfomas.

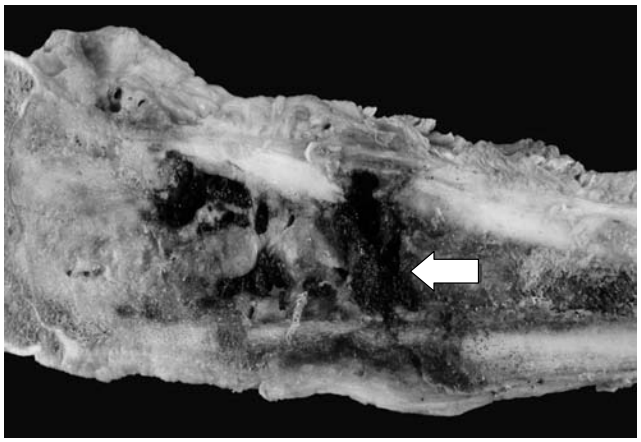


Figura 3–8. Tibia cortada longitudinalmente en un paciente con osteosarcoma telangiectásico. Es llamativo el aspecto quístico hemorrágico (flecha) y la ruptura de la cortical.

El pronóstico para los pacientes con sarcoma de Paget sigue siendo pobre. Hay que recordar que la enfermedad de Paget de los huesos es una enfermedad metabólica de la remodelación, caracterizada por la activación intensa de osteoblastos y osteoclastos; es raro verla antes de los 40 años de edad, y radiológicamente se presenta desde lesiones líticas hasta lesiones corticales radioopacas burdas; los huesos más afectados son la pelvis, la columna lumbar, el fémur y la columna torácica. Puede ser unifocal o multifocal, además de ser progresiva.

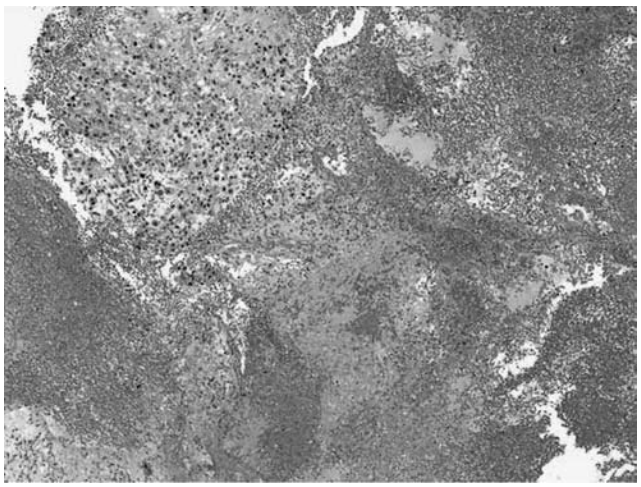


Figura 3–9. Osteosarcoma telangiectásico. Abundante material hemático con grupos de células malignas. Hematoxilina y eosina, 10 X.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

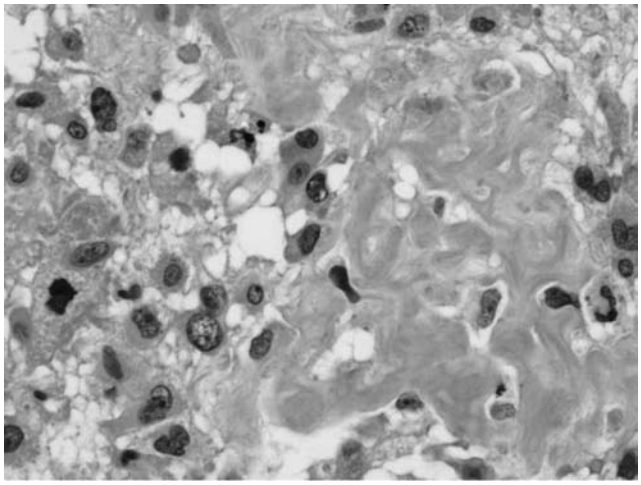


Figura 3–10. Osteosarcoma telangiectásico. Acercamiento de zonas de células malignas produciendo osteoide. Hematoxilina y eosina, 40 X.

Es más común que los osteosarcomas osteoblásticos exhiban osteoide fino en encaje entre las células tumorales que cuando tienen datos de anaplasia, como hipercromatismo, pleomorfismo y mitosis atípicas, en los que el diagnóstico puede ser sencillo. La matriz puede tener calcificación o presentarse incluso como hueso trabecular delgado y anastomosante. En ocasiones puede ser extremadamente esclerótico y el único dato de malignidad es la permeación del tejido esclerótico entre las trabéculas normales; esto significa que es de las pocas situaciones en que se puede diagnosticar osteosarcoma sin células malignas propiamente (OS osteoblástico de tipo esclerosante) (cuadro 3–2). No está de más mencionar que es una situación de excepción donde todo se debe correlacionar: clínica, topografía, imagen radiológica e histopatología. Si algo no se correlaciona y existe algún otro diagnóstico diferencial, o si la muestra es limitada, se debe considerar una nueva biopsia. Por el contrario, cuando se enfrenta una fractura en terreno patológico cabe recordar que un callo óseo exuberante puede simular un osteosarcoma, principalmente en pacientes con osteogénesis imperfecta, por lo que considerar la evidencia citológica de neoplasia maligna en estos casos es crucial para evitar un error diagnóstico. La maduración ordenada en un callo de fractura desde el cartílago hasta el hueso no se aprecia en el osteosarcoma; el triángulo de Codman está constituido por hueso reactivo (no neoplásico) y no es útil en una biopsia. En la miositis osificante hay una entidad que puede confundir fácilmente con osteosarcoma; en las células en la zona denominada como seudosarcomatosa puede haber mitosis normales pero no datos inobjetables de anaplasia; la producción ordenada de hueso en la periferia también ayuda a reconocer esta entidad benigna.

Cuadro 3–2. Osteosarcoma convencional: subtipos histológicos poco frecuentes

Osteosarcoma osteoblástico tipo esclerosante
Osteosarcoma parecido a osteoblastoma
Osteosarcoma similar a fibroma condromixoide
Osteosarcoma similar a condroblastoma
Osteosarcoma de células claras
Osteosarcoma similar a fibrohistiocitoma maligno
Osteosarcoma rico en células gigantes
Osteosarcoma epitelioide
Osteosarcoma intracortical

En el osteosarcoma condroblástico hay una matriz condroide y las células yacen en un espacio claro, denominado laguna, formando lóbulos; las características nucleares de las células son similares a las de la zona fusiforme. La zona central de los lóbulos condroides con frecuencia exhibe trabéculas que tienen una apariencia plumoide. Es importante resaltar la conocida resistencia al tratamiento del osteosarcoma condroblástico.[8]

El denominado osteosarcoma fibroblástico tiene un patrón en "espinazo de pescado", fusiforme, y patrón vascular prominente hemangiopericitoide. Esto implica la morfología del osteosarcoma de alto grado convencional, por lo que se debe recordar que puede haber imbricación de patrones.

El OS de maxilar merece varias consideraciones que lo hacen peculiar, como la edad promedio de presentación, que es mayor que la de los pacientes con tumores en sitios convencionales; es decir, se observa no sólo en pacientes en la segunda década de la vida, sino también en los que cursan la tercera y la cuarta décadas. Es ligeramente más frecuente en el maxilar que en la mandíbula; casi la mitad de los casos exhiben diferenciación condroblástica (figura 3–11). La producción de osteoide puede ser mínima o difícil de reconocer, por lo que el OS se debe considerar en casos en los que la muestra o la inmunohistoquímica no son claramente diagnósticas; esto se ilustra más por el hecho de que algunos autores consideran que los casos diagnosticados en la Clínica Mayo como OS condroblásticos deberían considerarse como condrosarcomas. Un porcentaje bajo de OS de maxilar estuvieron relacionados con radiación previa, algunos con displasia fibrosa y otros más con enfermedad de Paget de los huesos.

En el cuadro 3–2 se incluyen las formas poco comunes del osteosarcoma convencional de alto grado; dichos subtipos histológicos no conllevan un pronóstico diferente, pero su importancia radica en la confusión

Figura 3–11. Aspecto macroscópico nodular de un osteosarcoma de maxilar.

que pueden generar para su interpretación histológica. Por ilustrar un ejemplo, muchos osteosarcomas contienen células gigantes del tipo del osteoclasto, lo cual no causa confusión diagnóstica, a menos que el osteosarcoma sea tan rico en células gigantes que la naturaleza maligna del tumor pueda ser pasada por alto. Uno de los problemas más difíciles en patología ósea tumoral consiste en diferenciar un osteosarcoma rico en células gigantes de un tumor de células gigantes. Si un niño presenta un tumor de células gigantes en una localización poco usual (donde es usual el tumor de células gigantes), como la metáfisis de un hueso en crecimiento, se debe considerar la presencia de osteosarcoma. Se han observado algunos casos de osteosarcoma condromixoide o similares al fibroma condromixoide en la mandíbula que han constituido un reto diagnóstico morfológico.

El OS similar a osteoblastoma se caracteriza por la producción de trabéculas óseas revestidas por osteoblastos que simulan un osteoblastoma. El diagnóstico a veces se establece hasta que se tiene una resección en bloque del hueso afectado, cuando por topografía, radiología y una biopsia limitada no se puede establecer el diagnóstico con certeza; en ocasiones hay campos explícitos de malignidad, pero una pauta es la presencia de trabéculas óseas normales preexistentes con permeación de células sin producción de matriz en dichas trabéculas.

En el caso del OS que simula un condroblastoma los pocos casos ilustrados hablan de una mayor densidad celular que el condroblastoma convencional, aunque en la atipia citológica no descansa el diagnóstico; se debe considerar la permeación a trabéculas preexistentes; diferenciarlo del así llamado condroblastoma maligno puede resultar complejo (figura 3–12).

Algunos OS pueden tener apariencia epitelioide, además de que es bien conocida la apariencia epitelioide de los osteoblastos que no expresan inmunomarcadores epiteliales; no obstante, hay casos reportados con inmunoperfil epitelial, cuyo diagnóstico diferencial con carcinoma metastásico puede ser difícil en un adulto y motivar una pesquisa infructuosa del carcinoma primario.[9,10] En un adolescente, en quien son mucho menos frecuentes los carcinomas, hay que considerar esta variedad rara de OS.

El OS de células claras no constituye una entidad bien definida, como el condrosarcoma de células claras, pero las células claras pueden ser un componente principal o rara vez único de un OS. Se debe recordar que el condrosarcoma de células claras es más frecuente en los varones, en la tercera o la cuarta décadas de la vida, y que afecta el fémur o el húmero proximal; su curso clínico es indolente, y una cuarta parte de los pacientes pueden tener recurrencia local o metástasis. Por otro lado, ante una lesión de células claras en edad pediátrica se debe considerar un tumor de la familia de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo periférico o metástasis de un sarcoma de células claras primario renal.[11]

Una variedad rara contemplada, además del osteosarcoma convencional, pero importante a considerar en pediatría, es el osteosarcoma de células pequeñas, que puede simular una neoplasia de la familia del sarcoma de Ewing, un linfoma no Hodgkin o infiltración leucémica (figura 3–13). Las células pueden ser redondas, ovales o fusiformes.

Una regla útil es diagnosticar osteosarcoma sólo si hay matriz osteoide mineralizada.

Para finalizar, se ha descrito una variedad denominada OS intramedular de bajo grado bien diferenciado, que puede dificultar el diagnóstico si no se tiene presente esta entidad. La serie de la Clínica Mayo mostró que los pacientes tienen mayor edad que en el OS convencional. Todos los tumores involucraron huesos largos de la pierna y la pelvis. Los estudios radiológicos mostraron grandes lesiones que afectan la región metadiafisiaria, con márgenes mal delimitados como signo de agresividad. El diagnóstico diferencial es con varias entidades en las que destacan las benignas por su obvia importancia: la displasia fibrosa comparte que se trata de una lesión expansiva y la presencia de un estroma fibroblástico que puede ser similar y espículas óseas adelgazadas que simulen caracteres irregulares. El osteosarcoma intramedular de bajo grado tiene permeación a las

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

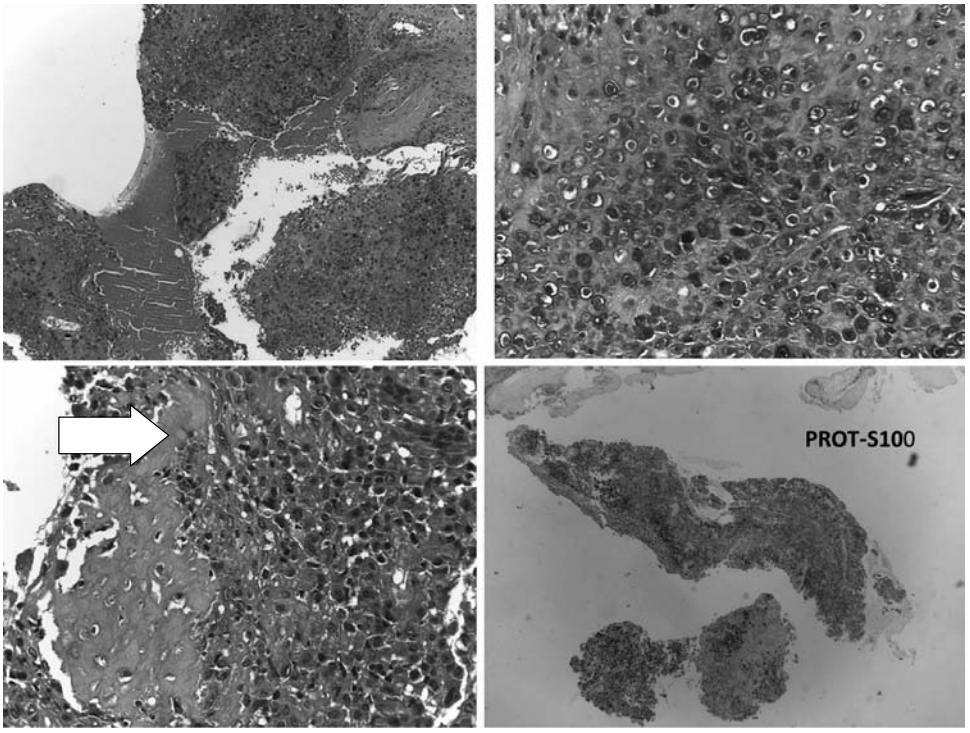


Figura 3–12. Cuatro campos de condroblastoma en un tumor confundido con osteosarcoma; la flecha demuestra material que simula osteoide. La correlación radiológica en retrospectiva y la proteína S100 fueron cruciales para llegar al diagnóstico correcto. Hematoxilina y eosina, 10 X, 40 X, 40 X. Inmunohistoquímica, 10 X.

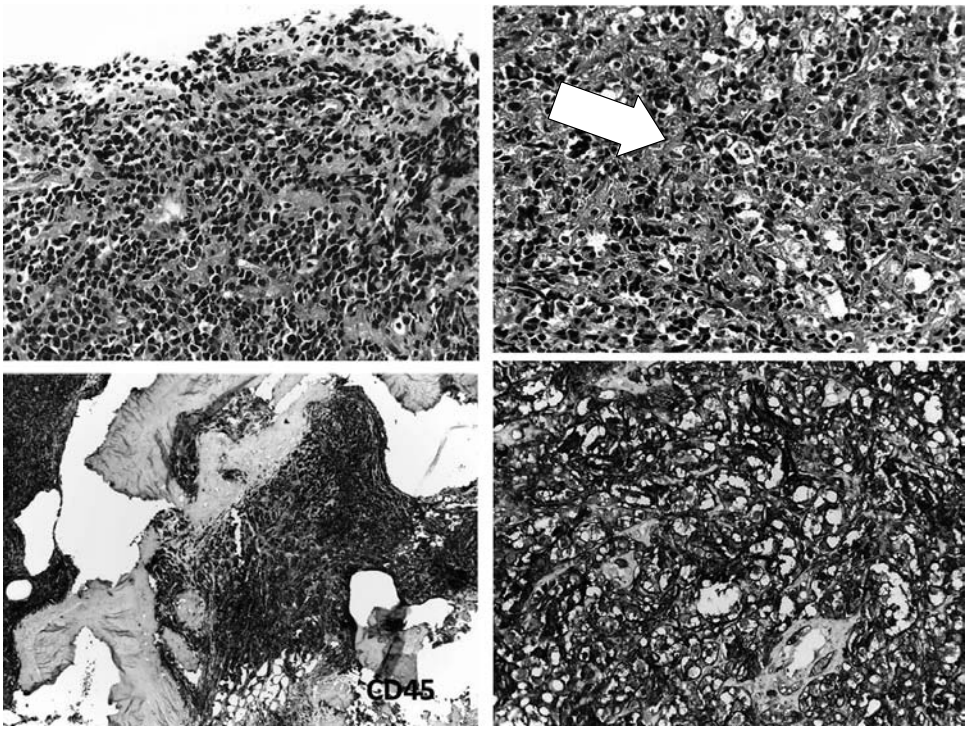


Figura 3–13. Cuatro campos de un linfoma primario óseo confundido con osteosarcoma de células pequeñas. La flecha muestra material similar a osteoide teñido con tricrómico en el contexto de neoplasia de células pequeñas. La inmunohistoquímica para CD45 y CD3 fue contundente para acuñar el diagnóstico de linfoma primario con inmunofenotipo T. Hematoxilina y eosina, 10 X; tricrómico de Masson, 10 X; inmunohistoquímica, 10 X.

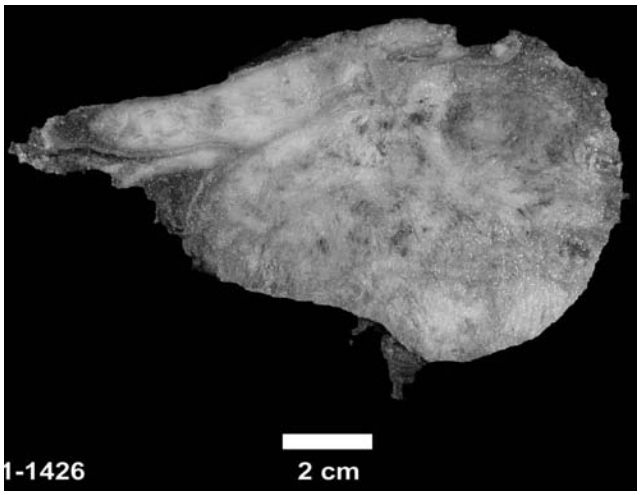


Figura 3–14. Osteosarcoma intramedular de bajo grado en hueso iliaco. El aspecto es nodular heterogéneo con áreas blancas nacaradas.

estructuras adyacentes, sean trabéculas óseas preexistentes o médula ósea (figuras 3–14 y 3–15). La formación de osteoide en este tipo de OS puede ser escasa y requerir muestreo adicional. Otra lesión benigna que se debe diferenciar es la miositis osificante, la cual ya ha sido mencionada.

La imagen radiológica de la miositis osificante revela una masa heterotópica con bordes regulares con apariencia radiodensa periférica y radiolúcida central, mientras que desde el punto de vista histológico está constituido por células fusiformes de aspecto fibroblástico–miofibroblástico y áreas periféricas con hueso trabecular con organización zonal.[12]

Desde el punto de vista macroscópico destaca su apariencia arremolinada, que recuerda el aspecto de la fibromatosis de tipo desmoide de partes blandas. Desde el punto de vista histológico destaca su apariencia fusiforme con poca atipia citológica. Las mitosis son poco comunes, pero se debe estar atento a encontrarlas con el correspondiente muestreo adecuado; puede haber hueso inmaduro, como el de la displasia fibrosa, pero se debe buscar formación de osteoide trabecular, como en el OS parosteal.

El pronóstico del OS de bajo grado es excelente y las metástasis son raras. En los casos con recurrencia puede haber un proceso de desdiferenciación que conlleve un comportamiento más agresivo, como el del osteosarcoma convencional de alto grado.[4]

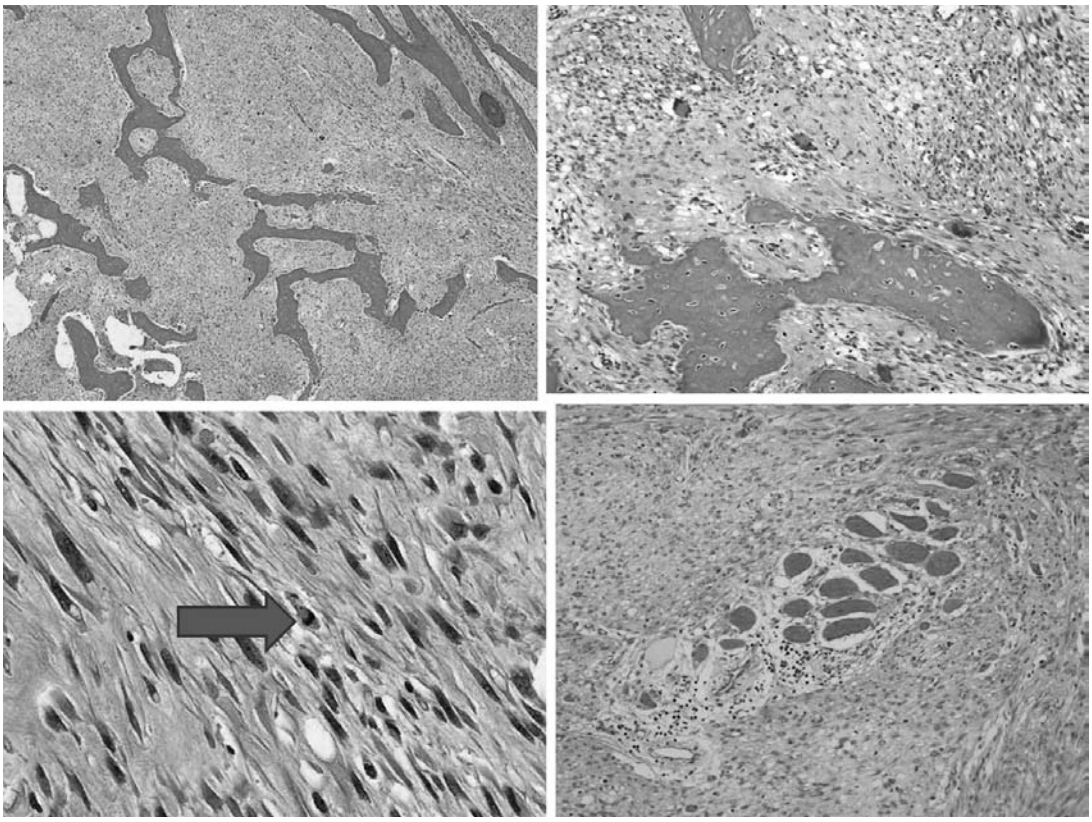


Figura 3–15. Cuatro campos microscópicos de osteosarcoma intramedular de bajo grado. Espículas óseas irregulares con infiltración de neoplasia fusiforme con presencia de mitosis (flecha) y fibras musculares inmersas. Hematoxilina y eosina, 10 X y 40 X.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REFERENCIAS

1. **Rosai J:** Bone and joints. En: Rosai J: *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 10ª ed. Vol. 2. Cap. 24. Edimburgo, Mosby Elsevier, 2011:2024–2032.
2. **Schajowitz F:** Tumores formadores de tejido óseo. En: Schajowitz F: *Tumores y lesiones seudotumorales de huesos y articulaciones*. Cap. 1. Buenos Aires, Panamericana, 1990:72–119.
3. **Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds.):** *World Health Organization. Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone*. Caps. 8 y 11. Lyon, IARC Press, 2002.
4. **Unni KK, Inwards CY:** *Dahlin's bone tumors*. Caps. 11 a 13. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
5. **Rosenberg A, Roth S:** Bone. En: Mills S: *Histology for pathologists*. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2012:93–97.
6. **Dorfman H, Czerniak B:** *Bone tumors*. Baltimore, Mosby, 1998:128–252.
7. **Forest M, de Pinieux G, Knuutila S:** En: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds.): *World Health Organization. Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone.* Lyon, IARC Press, 2002:277–278.
8. **Link M, Gebhardt M, Meyers P.** Osteosarcoma. En: Pizzo P, Poplack D: *Principles and practice of pediatric oncology.* 5ª ed. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1074–1077.
9. **Kramer K, Hicks D, Palis J, Rosier R, Oppenheimer J *et al.:*** Epithelioid osteosarcoma of bone: immunocytochemical evidence suggesting divergent epithelial and mesenchymal differentiation in a primary osseous neoplasm. *Cancer* 1993; 71(10):2977–2982.
10. **Hasewaga T, Shibata T, Hirose T, Seki K, Hizawa K:** Osteosarcoma with epithelioid features: an immunohistochemical study. *Arch Path Lab Med* 1993;177:295–298.
11. **Swanson PE:** Clear cell tumors of bone. *Semin Diagn Pathol* 1997;14(4):281–291.
12. **Serap H, Aydin O, Dervisoglu S, Çolpa D *et al.:*** Low–grade osteosarcoma, review of 15 cases in a series of 156 osteosarcoma cases. *Türk Patoloji Dergisi/Turkish J Pathol* 2001;27(2):138–143.

Capítulo 4

Diagnóstico por imagen del osteosarcoma

Susana Leticia Elizalde Velázquez, Armando De Uña Flores

INTRODUCCIÓN

Aunque el cáncer es una enfermedad más común en los adultos, su incidencia en los niños incrementa aproximadamente 1% por año en todos los cánceres pediátricos en general. En forma adicional, el cáncer en los niños sigue siendo la causa más importante de mortalidad relacionada con enfermedad. Así, el tiempo del diagnóstico y las dificultades inherentes al mismo adquieren gran importancia, sobre todo porque muchos de los cánceres pediátricos en la actualidad son curables en un alto porcentaje. Un diagnóstico temprano y acertado puede permitir un mejor pronóstico, mejor asignación de tratamiento, menores secuelas secundarias al mismo y, en general, mejores resultados. Sin embargo, el diagnóstico temprano se puede tornar difícil de realizar en las etapas tempranas de los tumores malignos, ya que en sus etapas iniciales muchos presentan síntomas inespecíficos. El osteosarcoma no es la excepción, por lo que se requiere un alto índice de sospecha para detectarlo en forma temprana. El diagnóstico por imagen desempeña un papel muy importante en el diagnóstico y el tratamiento de los niños con esta neoplasia, tanto para los médicos de primer contacto como para el oncólogo pediatra y el patólogo, principalmente. Los pacientes con tumores primarios de hueso por lo general se presentan con dolor localizado en el sitio comprometido y una imagen radiológica con infiltración del periostio y de la cortical del hueso. Más de 80% de los pacientes con osteosarcoma presentan dolor, un síntoma comúnmente atribuido a trauma, pero que también puede ser el síntoma cardinal de muchos otros tumores malignos que infiltran los huesos en forma primaria, por contigüidad o por metástasis, y de algunos tumores benignos. En muchos de los casos de osteosarcoma los hallazgos radiológicos sobre una radiografía convencional pueden ser suficientes para indicar la presencia de un tumor óseo maligno; sin embargo, el diagnóstico diferencial es de vital importancia en la evaluación radiológica de esta neoplasia. Por otro lado, muchas neoplasias malignas sólidas y hematológicas primarias o metastásicas de hueso pueden confundir el diagnóstico histológico de certeza, sobre todo cuando estos hallazgos histológicos no son totalmente concluyentes para alguno de los tipos de osteosarcoma, lo que hace que la correlación anatomopatológica con los hallazgos radiológicos sea de esencial importancia para realizar el diagnóstico de certeza. La evaluación de un paciente con osteosarcoma también incluye los estudios de imagen necesarios para conocer la extensión de la enfermedad, localmente y a distancia, y con ello determinar el tratamiento adecuado y el pronóstico final de la enfermedad. El más importante factor pronóstico adverso de esta neoplasia es la presencia de metástasis, generalmente en los pulmones. Hoy en día los avances tecnológicos permiten que los radiólogos y los especialistas en cáncer puedan aumentar su conocimiento y juicio clínico para escoger la secuencia apropiada en los estudios de imagen para la realización de una evaluación más pronta y acertada, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, la recurrencia y el seguimiento de las neoplasias malignas, incluyendo el osteosarcoma.

Este capítulo aborda los hallazgos radiológicos más comunes para realizar un diagnóstico más acertado en los diferentes tipos de osteosarcoma y da muestra de los estudios de imagen más recomendables para llevar a cabo

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 4–1. Características radiográficas para el análisis de una tumoración ósea

Patrón de destrucción
Bordes de la lesión/zona de transición larga o corta
Respuesta cortical
Tipo de mineralización de la matriz
Reacción perióstica
Extensión tumoral extraósea/masa en tejidos blandos
Infiltración de la médula ósea

la evaluación más apropiada de la extensión de esta enfermedad.

RADIOGRAFÍA SIMPLE

Por lo general la radiografía simple es el primer estudio de imagen en el paciente pediátrico ante un cuadro clínico de dolor o aumento de volumen en la aparición de un tumor óseo. Su papel es importante en la valoración y estadificación inicial.[1] Los criterios del Colegio Americano de Radiología consideran que en la evaluación inicial de la lesión ósea la radiografía convencional debe ser el primer método de imagen para determinar los signos de benignidad o malignidad de una lesión.[2]

La radiografía se debe analizar de manera sistemática, describiendo algunas características[3] (cuadro 4–1).

Las lesiones líticas no son detectadas en el estudio convencional hasta que hay una pérdida de la mineralización de entre 30 y 50%. La mayoría de los tumores óseos primarios se desarrollan en niños, adolescentes y adultos jóvenes, y coincide con el periodo de crecimiento y el tiempo de máxima actividad metabólica y de actividad reconstructiva del hueso.

En la primera evaluación es muy importante precisar la localización del tumor, las regiones que ocupa y los órganos a los que se extiende.

En esta evaluación inicial, con el análisis de los signos radiológicos, la edad del paciente y su historia clínica, es posible tener un diagnóstico presuncional y sus diagnósticos diferenciales.

La radiografía simple orienta al oncólogo pediatra y al radiólogo para decidir cuál será el siguiente estudio de extensión.[4]

Para diferenciar entre un tumor óseo benigno y uno maligno se puede recurrir a algunos signos radiológicos, que son la ruptura perióstica y el triángulo de Codman, entre otros (cuadro 4–2).

El triángulo de Codman es un signo que se observa en los límites extremos del tumor y corresponde al levantamiento perióstico que ocasiona el tumor subyacente; calcifica y muestra una típica imagen triangular sobre la superficie ósea a nivel de los límites extremos del tumor; el triángulo de Codman puede coexistir con destrucción cortical, expansión o erosión (figura 4–1).

Cuando la ruptura de la cortical y la progresión y la infiltración de la masa tumoral se extienden más allá del tejido óseo se considera una lesión agresiva, generalmente maligna y de mal pronóstico. La destrucción cortical ocurre cuando hay una gran actividad osteoclástica, que sobrepasa la reparación.

La reacción perióstica se puede calificar como simple, laminar o espiculada (figura 4–2).

La elevación perióstica puede ser delgada o gruesa, recta u ondulada. Cuando la reacción perióstica gruesa es mayor de 1 mm tiene más probabilidades de asociarse a lesiones benignas.

La reacción perióstica, llamada en "capas de cebolla", es un indicador de proceso crónico y no es patognomónico de patología maligna.

La reacción de tipo espiculado tanto en "rayos de sol" como en patrón en "cepillo" se consideran parte del tumor óseo; las espículas se forman a lo largo del periostio mediante fibras de Sharpey. Esta configuración se genera para "sustituir" el periostio en los espacios vacíos.

Cuadro 4–2. Signos radiográficos

Lesiones benignas	Lesiones malignas
Márgenes bien delimitados	Márgenes mal delimitados
Bordes bien definidos, sin carácter infiltrante	Bordes infiltrantes
Cortical ósea íntegra	Cortical ósea rota
No hay reacción perióstica o es muy discreta	Triángulo de Codman (levantamiento perióstico)
No hay pérdida de la morfología del hueso	Segmento óseo deforme
Patrón homogéneo variable	Patrón osteoblástico
	Patrón osteolítico
	Patrón permeativo
	Patrón mixto

Figura 4–1. Radiografía simple anteroposterior y lateral de la rodilla derecha de un paciente de nueve años de edad, con lesión lítica agresiva —predominantemente metafisiaria en el fémur—, zona de transición amplia y matriz densa de tipo osteoide, en la que se identifica el triángulo de Codman (flechas) y la formación de hueso reactivo entre el periostio elevado y la cortical subyacente, así como un gran componente en los tejidos blandos en relación con el osteosarcoma osteoblástico.

Figura 4–2. Tomografía computarizada de fémur con reconstrucción multiplanar coronal de un adolescente de 11 años de edad con osteosarcoma osteoblástico metafisiario distal, con reacción perióstica típica espiculada "en rayos de sol" (flechas).

Tienden a ser largas y finas, y cuando son cortas y gruesas se asocian a procesos malignos (figura 4–3).

El patrón apolillado implica múltiples defectos óseos que tienen coalescencia, mientras que la expansión cortical se genera por la resorción del endostio y la aposición perióstica (depósito) en un sitio focal. La causa es el crecimiento tumoral lento en relación con el rápido depósito del periostio (hueso nuevo) (figura 4–4).

Algunas veces se identifican calcificaciones dentro de este tejido blando, peritumoral, lo cual indica que el proceso es osteoblástico o condroblástico.[5] El término de calcificación se debe diferenciar de la osificación. La calcificación puede ser intraósea y extraósea; en el hueso la calcificación se observa en las lesiones cartilaginosas, los infartos y los tumores primarios (figura 4–5).

Por otro lado, el propio proceso lítico destructivo que provoca la actividad osteoclástica del tumor debilita notablemente el hueso, favoreciendo la presencia de fractura en terreno patológico (figura 4–6).

En algunos casos el diagnóstico de un tumor óseo, como el osteosarcoma, se hace en el momento de la frac-

Figura 4–3. Radiografías simples anteroposterior y lateral de la rodilla derecha de un niño de nueve años de edad con osteosarcoma osteoblástico. Imágenes posteriores a quimioterapia, con depósito de calcio sobre la reacción perióstica espiculada (flecha); hay remodelación ósea y bordes bien definidos de la lesión. El patrón esclerótico ocurre como consecuencia del tratamiento con quimioterapia.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

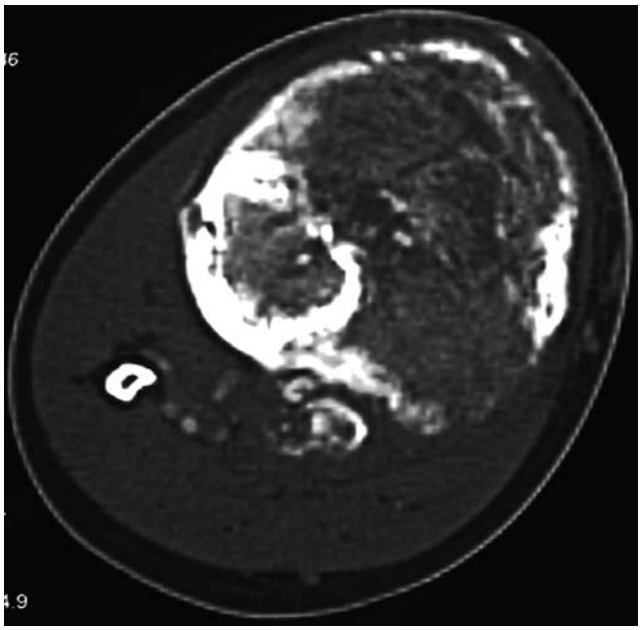


Figura 4–4. Imagen transversal. Fase contrastada de osteosarcoma de alto grado de malignidad, comportamiento agresivo, reacción expansiva severa y actividad osteolítica que supera la reparación.

tura. Generalmente estas lesiones tienen un curso insidioso hasta que el equilibrio entre las reacciones osteoclástica y osteoblástica se alcanza, a la par de la reparación ósea que sigue a la respuesta neoplásica al tratamiento (figuras 4–7 y 4–8).

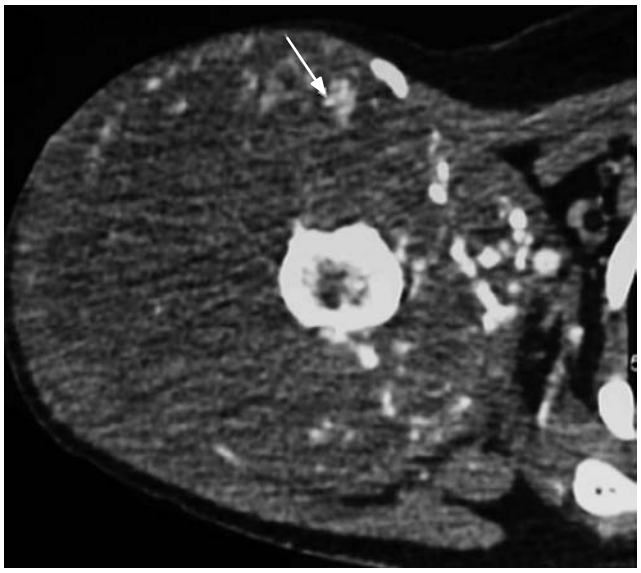


Figura 4–5. Tomografía en corte transversal en fase simple con matriz ósea de morfología irregular (flecha). Como resultado del rápido crecimiento tumoral, coexisten áreas de hemorragia. Se trata de un tumor de alto grado de malignidad.

Figura 4–6. Reconstrucción sagital de tomografía computarizada con ventana ósea de una niña de nueve años de edad con fractura del tercio distal femoral con consolidación anómala por desalineación de los fragmentos. Se aprecia un incremento de volumen de los tejidos blandos con áreas hipodensas mal definidas que corresponden a áreas de necrosis. La burbuja aérea se debe a la toma de biopsia reciente.

Si bien el estudio de radiología convencional es suficiente para hacer el diagnóstico, la tomografía computarizada complementa la información de las caracterís-

Figura 4–7. Radiografía simple de tibia y peroné de un paciente con osteosarcoma clásico, que evidencia un patrón lítico de tipo permeativo con gran reacción osteoclástica y pérdida de tejido óseo, con fractura oblicua desplazada en la cortical medial.

Figura 4–8. Radiografía simple; proyección anteroposterior y lateral de rodilla izquierda, con lesión osteolítica del tercio distal femoral que levanta el periostio con patrón permeativo. Se trata de un osteosarcoma telangiectásico en etapa inicial. No se observan niveles de líquido–aire en el interior de la lesión.

ticas tisulares del tumor, mientras que la resonancia magnética permite obtener información más precisa de los tejidos blandos. Entre los hallazgos se incluyen zonas de menor densidad como manifestación de áreas de tumor desvitalizado; cuando se administra material de contraste también es posible observar las regiones de mayor flujo sanguíneo que le confieren al tumor mayor aporte de oxígeno y, por lo tanto, incremento de la actividad celular tumoral (figura 4–9).

Ante la presencia de un tumor óseo maligno se recurre a la radiografía y la tomografía de tórax de alta resolución como estudios complementarios. Estos estudios se realizan en búsqueda de imágenes que sugieran enfermedad metastásica. El examen radiográfico de otros segmentos esqueléticos es útil para encontrar algunas otras lesiones acompañantes tanto benignas como displasias poliostóticas, displasia fibrosa, osteocondromatosis o condromatosis; en caso de enfermedad maligna es útil para la extensión tumoral.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La tomografía computarizada (TC) es el método de elección para observar las lesiones óseas, con la capacidad de mostrar la reacción perióstica y la presencia de fragmentos óseos de matriz mineralizada en el tejido blando que no fueron detectados en la radiografía simple; estima el compromiso de los tejidos blandos y la extensión de la lesión, y permite observar la infiltración en la médula ósea en los huesos largos (figura 4–10).

Para observar la infiltración tumoral en los tejidos blandos la TC puede ofrecer información de la extensión a los grupos musculares y la médula ósea (canal medular). Cuando el tejido tumoral corresponde a un tipo histológico de rápido crecimiento es posible observar, además del gran volumen tumoral, áreas hipodensas escasamente definidas, que corresponden a tejido necrótico y algunas veces alternan con un tumor altamente vascularizado e hiperdenso, y en conjunto producen un patrón geográfico heterogéneo (figura 4–11).

La médula ósea tiene densidades negativas y es hipodensa en condiciones normales. Cuando se encuentra infiltrada por el tumor se observa hiperdensa, con valo-

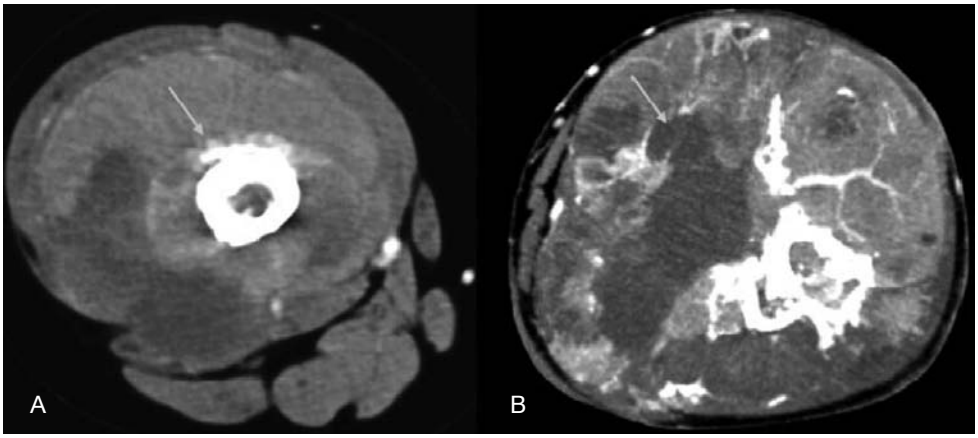


Figura 4–9. Corte transversal en diferentes niveles; fase simple y contrastada de un osteosarcoma de alto grado de malignidad y comportamiento agresivo. ***A.*** En la fase simple se observa reacción perióstica simple. ***B.*** En el corte contrastado y en la fase arterial se observan la gran vascularidad de la tumoración y algunas áreas hipodensas bien definidas en relación con el tejido desvitalizado.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

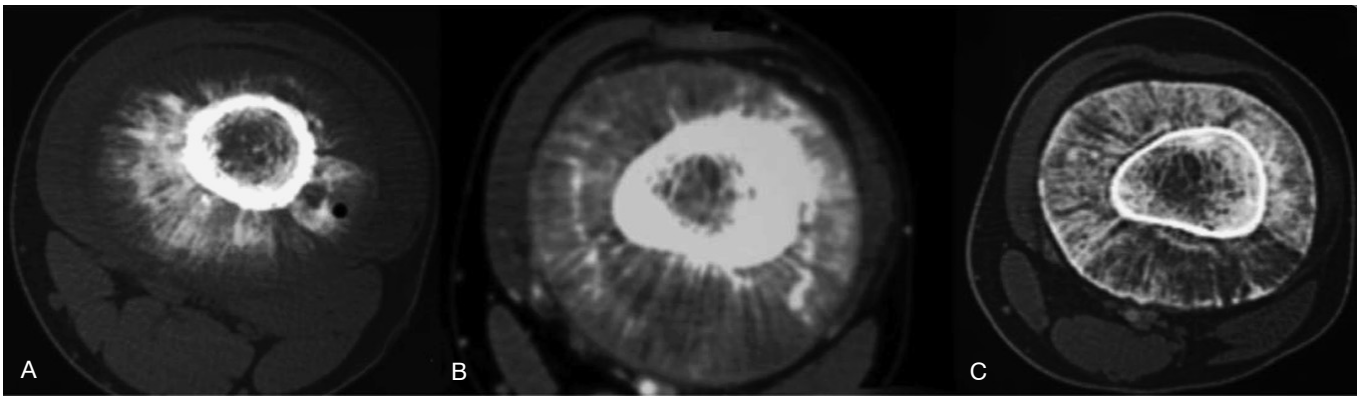


Figura 4–10. Imágenes transversales de tomografía computarizada simple con ventana ósea de un niño con osteosarcoma osteoblástico del fémur. ***A.*** Se observa la típica reacción perióstica en rayos de sol (burbuja aérea por toma de biopsia). ***B.*** Las espículas óseas de la reacción perióstica no se consideran parte del tumor, sino que se forman a lo largo de las fibras de Sharpey —esta configuración es para "rellenar" el periostio en los espacios vacíos— y son cortas y gruesas en los procesos malignos, como el osteosarcoma. ***C.*** La calcificación es un fenómeno que ocurre por el depósito de calcio en la reparación cortical; se definen bien los bordes y se considera la respuesta a la quimioterapia.

res positivos medidos en unidades Hounsfield (figuras 4–12 y 4–13).

Nódulos pulmonares metastásicos

En el caso del osteosarcoma la enfermedad metastásica más frecuente se manifiesta en los pulmones. Algunas series reportan que hasta 20% de los pacientes con osteosarcoma osteogénico presentan metástasis en el momento del diagnóstico y que al menos 50% de los pacientes que no tenían lesiones metastásicas pulmonares en el momento del diagnóstico las presentarán en un periodo de cinco años.[6]

En la valoración inicial, cuando estas lesiones por depósito son mayores de 1 cm de diámetro, es suficiente una radiografía de tórax (figura 4–14).

El papel que la TC de tórax tiene en la evaluación de lesiones metastásicas en los estudios de alta resolución pulmonar es insustituible. La relevancia de la TC radica en la detección temprana de nódulos pulmonares con diámetros de 1 a 3 mm; cuando son identificados se les da un seguimiento estrecho que puede variar entre uno y tres meses de acuerdo con el contexto clínico de cada caso en particular. El objetivo de la siguiente evaluación

Figura 4–11. Reconstrucción sagital de tomografía computarizada con ventana ósea de niño de 14 años de edad con osteosarcoma telangiectásico. El paciente presentó dolor durante cinco meses y aumento de volumen en la diáfisis distal del fémur; hay infiltración al canal medular (flecha) y zona de transición corta.

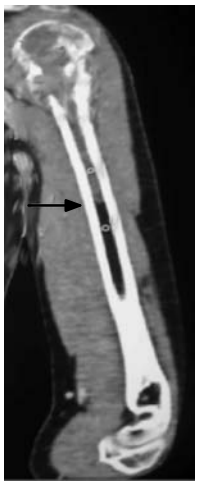


Figura 4–12. Reconstrucción sagital del canal medular del húmero; se puede identificar la zona infiltrada por tumor más densa en el tercio superior, mientras que en el tercio medio recupera su densidad negativa (negro–hipodenso).

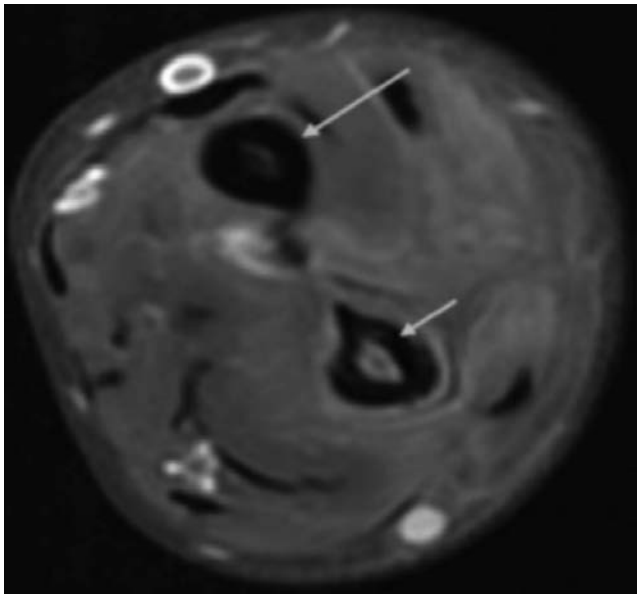


Figura 4–13. Secuencia de resonancia magnética ponderada en T1 con saturación grasa del antebrazo derecho de un paciente con osteosarcoma. Se identifica la médula ósea hiperintensa del cúbito (flecha corta), mientras que la que corresponde al radio se encuentra íntegra (flecha larga).

temprana es saber si el diámetro del nódulo se incrementa y cómo se comporta en cuanto a su volumen. A partir de este momento, y en correlación con la biopsia del nódulo, el oncólogo pediatra puede hacer cambios en el plan terapéutico (figura 4–15).

Máxima intensidad de proyección

Una herramienta práctica es la técnica posterior al proceso de máxima intensidad de proyección (MIP), con la que se pueden identificar con mejor certeza los nódulos pulmonares metastásicos, en especial los de pequeño tamaño (1 a 3 mm) cuando se localizan adyacentes a un vaso. Algunos autores demuestran que la sensibilidad para detectar un nódulo se eleva de 66 a 77%.[7] Si bien se sabe que el volumen de una lesión metastásica tumoral no incide directamente en el pronóstico, sí son de importancia el número y la localización de las lesiones metastásicas pulmonares.[8]

En la planeación quirúrgica será una guía para el cirujano en la resección quirúrgica que propone mejorar la supervivencia (figura 4–15).

Otra manera de medir la evolución de un nódulo metastásico es por medio de un histograma. Por medio de este *software* es posible conocer el área que ocupa bajo la curva el tejido medido en unidades Hounsfield (UH), graficando su densidad tisular. En el análisis particular de un nódulo se puede estimar la remisión total y parcial, y la estabilidad o progresión de un depósito tumoral secundario en alguno de los segmentos y subsegmentos pulmonares (figura 4–16).

RESONANCIA MAGNÉTICA

La mayor utilidad de la resonancia magnética (RM) se aprecia en la evaluación de los tejidos blandos y la médula ósea (canal medular) para determinar la extensión del tumor en el momento del diagnóstico y en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Es esencial para determinar la distribución del tumor y para estadificarlo y planear el tratamiento quirúrgico. Asimismo, permite conocer el compartimento de origen de la lesión, el

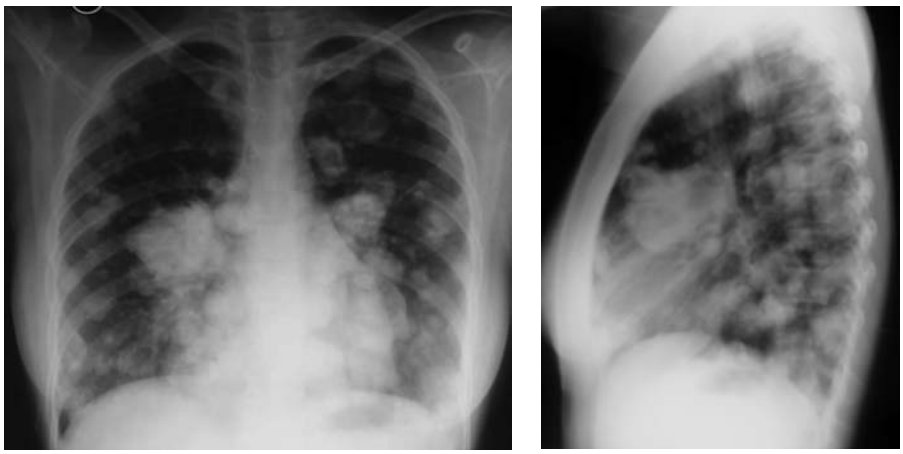


Figura 4–14. Radiografía anteroposterior y lateral de tórax con enfermedad metastásica pulmonar por osteosarcoma de fémur derecho en un adolescente.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

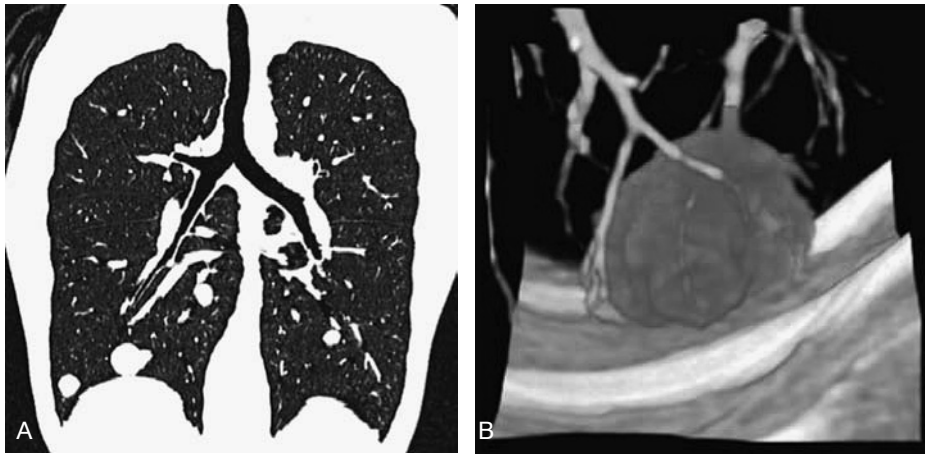


Figura 4–15. ***A.*** Reconstrucción coronal de alta resolución en un niño de 13 años de edad con osteosarcoma clásico con lesiones metastásicas osteoblásticas con una densidad de 135 UH, visibles en ambos lóbulos inferiores, dimensiones desde 6 hasta 13 mm y morfología irregular. ***B.*** Reconstrucción volumétrica tridimensional con galería de metástasis pulmonar con volumen de 5.9 cm^3.

compromiso de los compartimentos adyacentes y la extensión articular, así como la participación de las fascias y los tejidos blandos, la extensión intraósea y extraósea, el compromiso de las epífisis adyacentes y la presencia de lesiones saltatorias.[9]

La secuencia más útil para la extensión a tejidos blandos es la ponderada en T1 con saturación grasa. La secuencia de inversión–recuperación (STIR) muestra las áreas con edema perilesional (hiperintenso), pero puede sobreestimar la lesión. No son raros los depósitos secundarios saltatorios más allá de las epífisis.[10]

La secuencia T2, la T1 con saturación grasa y la de densidad de protones permiten evaluar con gran precisión el paquete neurovascular.

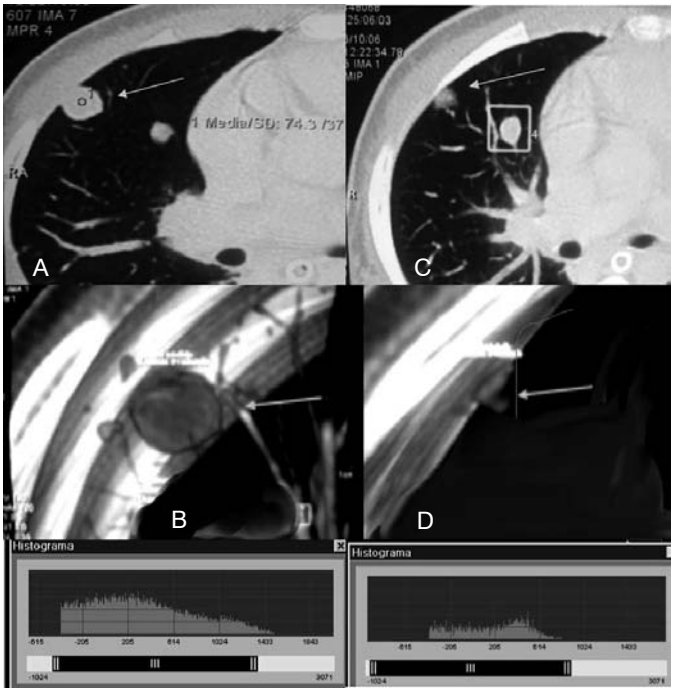


Figura 4–16. Tomografía pulmonar de alta resolución. ***A*** y ***B.*** Imagen en el momento del diagnóstico (antes de quimioterapia). ***C*** y ***D.*** Estudio de control posterior a la quimioterapia. ***B*** y ***D.*** Reconstrucción volumétrica tridimensional del nódulo metastásico subpleural con volumen de 660 mm^3 en el momento del diagnóstico y remisión parcial de la enfermedad posterior a quimioterapia; el volumen se redujo a 50 mm^3. El histograma (abajo) es una herramienta que sirve para identificar cuantitativamente el tejido tumoral medido en unidades Hounsfield.

Las secuencias dinámicas LAVA o DCE, ponderadas en T1 con inyección de gadolinio en bolo (3 mL/seg) y adquisiciones seriadas, muestran la vascularidad tumoral y su comportamiento, como la heterogeneidad alternante con tejido desvitalizado, que se aprecia hipointenso. Ayudan a diferenciar las áreas de tumor viables altamente vascularizadas de aquellas con edema.

Técnica

Se hacen secuencias ponderadas T1 en fase simple y secuencias T1 con saturación grasa *(fat sat)* contrastada con gadolinio, secuencias T2 también con saturación grasa, densidad de protones, ecogradiente y secuencias dinámicas en fase contrastada (bloques en promedio de 40 imágenes, cuya adquisición se repite en el tiempo para obtener las fases arterial, capilar, venosa y tardía) (figura 4–17). La dosis de gadolinio (gadopentetato de dimeglumina en dosis de 0.1 mmol/L/kg) se ajusta al peso del paciente; la velocidad de flujo recomendada es de 2 cm/seg. De acuerdo con el tamaño de la lesión se selecciona el grosor de los cortes y el campo de visión *(field of view,* FOV). Las imágenes se adquieren en sentido transversal, sagital y coronal.

Secuencias convencionales

Su utilidad radica en la valoración de la forma, el cálculo del tamaño y el volumen del tumor, conociendo si se infiltra en la médula ósea y si existen lesiones saltatorias sincrónicas. En cualquier caso, no es el volumen tumoral el mejor parámetro para evaluar la respuesta al tratamiento, lo cual se debe a la rápida degeneración quística tumoral que evidencia un aumento del volumen de forma inmediata y la lentitud con que la matriz osteoide en el interior de la lesión sufre regresión.

La interpretación porcentual cualitativa de las secuencias convencionales que hace el radiólogo acerca de la necrosis tumoral, tanto en el estudio inicial como para conocer la respuesta del tumor a la quimioterapia neoadyuvante, han demostrado una buena correlación con los resultados histopatológicos.[11] Se puede incluir una escala graduada para necrosis tisular en los siguientes intervalos: grado I de 0 a 49%, grado II de 50 a 89%, grado III de 90 a 99% y grado IV necrosis de 100% del tumor.

Los grados III y IV corresponden a los pacientes con respuesta satisfactoria al tratamiento.

La extensión de la infiltración tumoral a la médula ósea se evalúa en la secuencia T1, mientras que la extensión tumoral a los tejidos blandos se prefiere evaluar en la secuencia T2.

Para identificar la infiltración epifisiaria las secuencias T1, como STIR (secuencia de inversión recuperación), son igualmente útiles; las secuencias complementarias son las dinámicas.[10]

En las evaluaciones de seguimiento y respuesta al tratamiento, a diferencia de otros tumores sólidos, no sólo la disminución del volumen tumoral es un dato indicativo de respuesta favorable al tratamiento, sino que se considera determinante estimar el porcentaje de necrosis tumoral y la evaluación metabólica de la actividad tumoral.

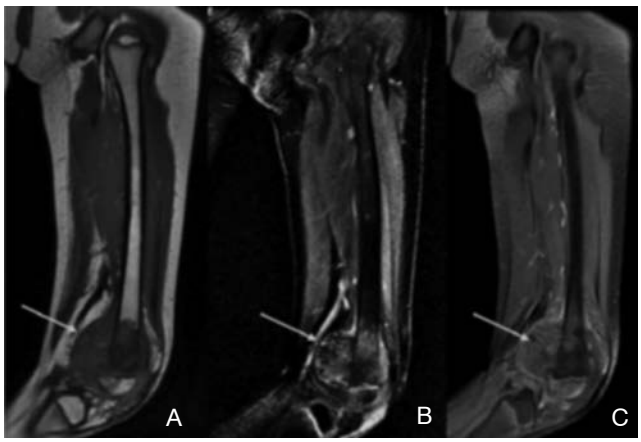


Figura 4–17. Resonancia magnética en secuencia de un niño de siete años de edad con osteosarcoma osteoblástico, con compromiso intraarticular y extensión medular al tercio distal femoral izquierdo. ***A.*** T1 simple. ***B.*** Fase dinámica LAVA sagital. ***C.*** T1 Sagital con saturación grasa más gadolinio.

Nuevas técnicas

La medición cuantitativa del coeficiente de difusión aparente (ADC: *apparent diffusion coefficient)* pretende estimar la cantidad de tejido tumoral viable. En promedio este número oscila alrededor de 1.29 ± 0.22 antes de la quimioterapia y de 1.9 ± 0.37 en los tumores posteriores a quimioterapia neoadyuvante; por sí sólo no se encuentra en asociación con el grado de necrosis tumoral, lo cual quiere decir que cuanto menor es el valor del coeficiente ADC hay menor difusión de las moléculas de agua en el tumor y, por tanto, mayor cantidad de células tumorales viables. Por el contrario, cuanto mayor es el número del ADC, existe libre difusión del aguador en la gran cantidad de tejido necrótico.

Se ha generado un nuevo parámetro en el que se comparan el ADC/volumen tisular en las fases anterior y

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

posterior al tratamiento, aunque esta proporción necesita nuevos protocolos de estudios para ser validada. Algunos han demostrado una sensibilidad de 80% y una especificidad de 76%, considerando la necrosis tisular por volumen como factor de respuesta al tratamiento.[12]

En el periodo posterior al proceso se eligen las zonas sólidas de mayor perfusión para medir el ADC, se generan las curvas de intensidad que se califican como persistentes, de equilibrio y de "lavado rápido" según sus características.

Se debe hacer una evaluación en las zonas con apariencia necrótica y restricción a la difusión del ADC en imágenes seriadas para medir semicuantitativamente el valor de la región de interés (ROI). Esta evaluación se encuentra en íntima correlación con la predicción histopatológica en la remisión de la enfermedad.

Se considera que la RM con la secuencia de difusión constituye la regla de oro para evaluar la respuesta a la neoadyuvancia y estimar el grado de necrosis.[13]

El volumen tumoral es un factor de predicción significativo de las metástasis pulmonares. La aparición temprana de metástasis se explica por la diseminación venosa tumoral. En las series de estudios no se ha encontrado una asociación significativa entre el número de metástasis y el volumen tumoral.

Se considera una relación directa entre la necrosis tumoral como factor de pronóstico en respuesta a la quimioterapia adyuvante y la supervivencia libre de enfermedad.

Con la reciente introducción de la tomografía por emisión de positrones (PET/TC) se ha demostrado que los valores semicuantitativos de $SUV_{máx}$ medidos durante la evaluación por imagen de la enfermedad tienen una relación directamente proporcional con el periodo libre de enfermedad, por lo que se le ha conferido a la PET/TC un factor de pronóstico de supervivencia.

Algunos reportes recientes han demostrado la superioridad de la PET/TC sobre la RM, de tal manera que se pueden distinguir los respondedores de los no respondedores.[14] Sin embargo, otros autores afirman que el complemento de ambas modalidades de imagen, cuando se realiza RM con secuencia de densidad de protones inmediatamente después de PET/TC con ^{18}F–FDG, puede predecir la respuesta histológica al tratamiento de neoadyuvancia.[15]

Las metástasis pulmonares no deben ser evaluadas con PET/TC, ya que la resolución espacial medida en milímetros de esta modalidad de imagen es confiable cuando el nódulo mide más de 6 mm de diámetro; por esta razón, la tomografía computarizada continúa siendo el método de elección para la valoración de la enfermedad pulmonar.

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DE LOS SUBTIPOS DE OSTEOSARCOMA

Clasificación

La actual clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para osteosarcoma incluye ocho categorías: convencional, telangiectásico, de células pequeñas, central de bajo grado, secundario, parosteal, periosteal y superficial de alto grado.[16]

La clasificación de la OMS incluye los osteosarcomas dentro del grupo de los tumores osteogénicos.[17]

Aunque el osteosarcoma es una enfermedad heterogénea, en el momento del diagnóstico primario hasta 75% de todos los pacientes son clasificados en el estadio II B, es decir, grado histológico 3 a 4 con extensión al periostio, pero sin nódulos linfáticos ni metástasis a distancia; sin embargo, en 80% de estos pacientes se presumen metástasis ocultas, con base en experiencias anteriores a la quimioterapia, las cuales son predominantemente al pulmón. Aún más, el osteosarcoma hace metástasis a un segundo sitio —óseo— entre 10 y 20% de los pacientes, incluso sin afección linfática.

El osteosarcoma, también llamado sarcoma osteogénico, es un tumor maligno del tejido conectivo que produce matriz osteoide, así como una cantidad variable de matriz cartilaginosa y tejido fibroso.[18] Es el segundo tumor primario maligno del hueso más frecuente, sólo excedido por el mieloma maligno en el adulto, y el primero más frecuente en niños y adolescentes. Ocupa 15% de todos los tumores primarios de hueso confirmados por biopsia y aproximadamente 75% de todos los tumores malignos primarios de hueso.[19]

Los sitios característicos del sarcoma osteogénico incluyen el fémur distal, la tibia proximal, el húmero proximal, el fémur proximal, el peroné proximal y la pelvis; los sitios inusuales incluyen la columna vertebral, las costillas, la mandíbula, el paladar duro, la órbita y el calcáneo. En un estudio del *Children's Cancer Study Group* se observó que 92% se forman en lugares usuales y 8% en sitios inusuales;[20] es predominante en los varones con edad entre los 10 y los 30 años, con una mediana de 16 a 17.

Los síntomas típicos incluyen un historial corto de dolor (normalmente de unas semanas o pocos meses), seguido de edema creciente y a veces afectación funcional de la articulación involucrada. Hay elevación de la fosfatasa alcalina, enzima relacionada con la producción de sustancia osteoide y hueso.

El osteosarcoma se puede formar como neoplasia secundaria no sólo en el retinoblastoma, sino también en

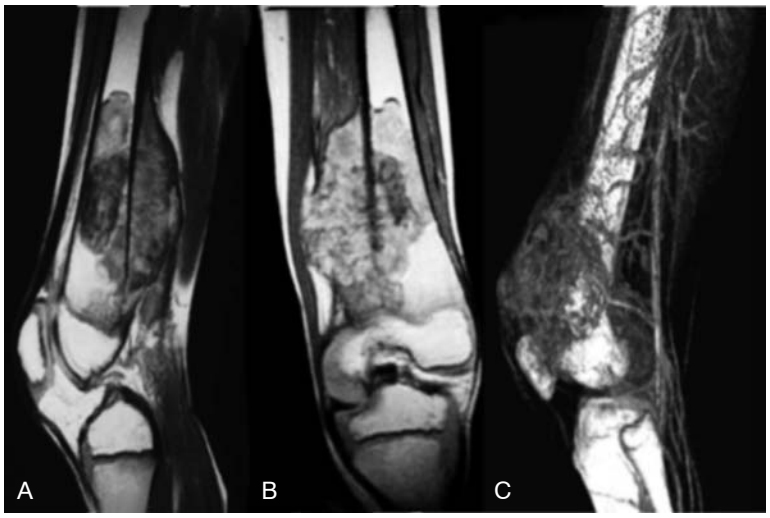


Figura 4–18. Resonancia magnética sagital y coronal T1 más gadolinio de un niño de 12 años de edad con osteosarcoma clásico. ***A*** y ***B.*** El tumor rompió la cortical y ocasiona reacción osteoblástica, formación de masa extraósea con bordes irregulares y mínimo componente de tejidos blandos, con infiltración a los músculos gastrocnemio y vasto medial; no hay compromiso de la articulación de la rodilla. La infiltración de la médula ósea incluye sólo el tercio distal femoral. ***C.*** Reconstrucción volumétrica por angiotomografía de la lesión.

el sarcoma de Ewing y los sarcomas de partes blandas, particularmente en pacientes con predisposición genética. El riesgo también se asocia a terapia de radiación en altas dosis, así como a quimioterapia, particularmente con agentes alquilantes. El pronóstico es pobre en estos casos, debido a la agresividad del tumor.[21]

Osteosarcoma convencional

El osteosarcoma de alto grado, la variedad más frecuente en la edad pediátrica, es un osteosarcoma altamente maligno que se origina en el centro del hueso. Es la variante más frecuente, representando 75.3% de todos los osteosarcomas. Por definición, el osteosarcoma clásico se desarrolla en el interior del hueso y crece muy rápido, invade y destruye la cortical y penetra por los tejidos blandos circundantes (figura 4–18).

En los tejidos blandos por fuera de la cortical es posible observar a menudo unas bandas radioopacas atribuibles a la osteogénesis neoplásica perpendicular a la cortical, lo que confiere una imagen en forma de rayos de sol con el triángulo de Codman. Los tumores confinados al interior del hueso son muy raros (aproximadamente 5%).

La cantidad de material radioopaco por dentro o fuera del hueso varía mucho según el tumor y de un lado al otro de un mismo tumor. Los patrones son sobre todo líticos o mixtos.

Los intentos por subdividir el osteosarcoma clásico en predominantemente osteoblástico, fibroblástico o condroblástico han demostrado ser de poca utilidad en el pronóstico.[22]

En caso de cumplir con los criterios de protocolo de preservación de la extremidad, el fragmento óseo puede ser sustituido por un injerto de hueso autólogo (peroné), con buenos resultados (figuras 4–19 y 4–20).

Figura 4–19. Radiografía simple del antebrazo derecho con tumoración cubitodistal que destruye ambas corticales, con reacción perióstica y masa de partes blandas con calcificaciones, en proyección anteroposterior y oblicua.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 4–20. Evolución del tratamiento de preservación de la extremidad con sustitución del cúbito por peroné sano del mismo paciente.

Osteosarcoma central de bajo grado de malignidad

Por definición, se trata de un osteosarcoma que se desarrolla en el interior del hueso, con un grado histológico bajo (grados 1 o 2). Las metástasis son infrecuentes, si bien las recurrencias locales se dan a menudo cuando el tratamiento quirúrgico no es adecuado. En el tumor recurrente se puede observar una progresión en la malignidad.[23]

Este tumor es raro; representa 3% de todos los osteosarcomas. No existen diferencias claras en la apariencia clínica entre este tumor y el osteosarcoma clásico, aunque el historial de dolor puede ser más largo en este caso.[24]

En comparación con el osteosarcoma clásico, las diferencias radiológicas sí son importantes. Esta variante puede ser menos agresiva con respecto a la cortical y el tejido blando circundante. Debido a la menor malignidad celular, la cortical dispone de tiempo para reaccionar al proceso lento de erosión, mediante la aposición de hueso reactivo de nueva síntesis desde el periostio. El resultado es un agrandamiento de las áreas radioopacas, con una cortical más delgada. Las zonas radioopacas resultan variables; son posibles las imágenes tanto escleróticas como líticas. En ocasiones se pueden visualizar zonas con aspecto de vidrio esmerilado, similares a las observadas en la displasia fibrosa.[23]

Osteosarcoma hemorrágico o telangiectásico

Esta variante se caracteriza por la presencia de tejido tumoral que contiene zonas hipervascularizadas y hemorrágicas, con muy poca producción de osteoide maligno. El osteosarcoma telangiectásico representa 8% de todos los casos de osteosarcoma.

Está principalmente compuesto de múltiples cavidades dilatadas que contienen sangre (> 90%), con células sarcomatosas viables de alto grado en la periferia y los septos alrededor de estos espacios, por lo que no sorprende que se pueda confundir con un quiste óseo aneurismático.

No existen diferencias clínicas de relevancia con respecto a la variante clásica de osteosarcoma. Las fosfatasas alcalinas séricas suelen estar en niveles normales, debido a la escasa producción de osteoide.

Desde el punto de vista radiológico, el tumor presenta un típico aspecto lítico y resulta muy agresivo y destructivo. A menudo se observan fracturas patológicas. No obstante, este hallazgo puede ser idéntico al que se da en el osteosarcoma clásico, en su variante lítica. En la TC se puede presentar como áreas hipodensas, poco delimitadas, mientras que en la RM su intensidad de señal es heterogénea, con niveles líquido–líquido debidos a la hemorragia y septos gruesos que lo diferencian de un quiste óseo aneurismático[25] (figura 4–21).

Macroscópicamente el tumor está formado por grandes cavidades repletas de sangre y delimitadas por septos delgados. Microscópicamente dichos septos están constituidos por tejido conectivo, células multinucleadas y células gigantes, la mayoría de las cuales son benignas y reactivas ante la hemorragia. Con bajos aumentos, por consiguiente, la lesión puede semejarse a un quiste óseo aneurismático[26] (figura 4–22).

Osteosarcoma secundario

El osteosarcoma secundario se presenta en los sitios en los que ya existía otra enfermedad, como displasia fibrosa ósea, condromas múltiples y enfermedad de Paget. El pronóstico del osteosarcoma secundario es más pobre que el del osteosarcoma primario. Se asocia a retinoblastoma y exposición a radiaciones.

En el momento del diagnóstico la mitad de los casos tienen lesiones metastásicas; los sitios más comunes son el pulmón, el hueso y los nódulos linfáticos.[27,28]

Los osteosarcomas secundarios son todos los tumores histológicamente afines al osteosarcoma clásico que se desarrollan sobre el hueso previamente irradiado,

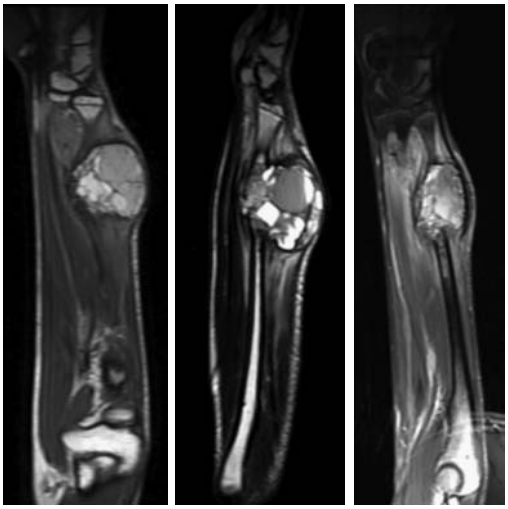


Figura 4–21. En las imágenes de resonancia magnética en secuencias ponderadas en densidad de protones T2 y T1 con gadolinio se pueden identificar los niveles líquido/líquido, con intensidad de señal variable —más evidentes en la secuencia T2 (imagen central)—, que caracterizan al osteosarcoma telangiectásico que afecta al cúbito.

sobre lesiones tumorales preexistentes (displasia fibrosa) o en condiciones no tumorales previas (hueso pagético, infarto óseo, osteomielitis crónica). Estas formas son muy raras y representan sólo 3.3% de los casos contenidos en el Registro de Tumores Óseos.

Tales casos deberán ser excluidos de los protocolos terapéuticos de los osteosarcomas, ya que presentan peor pronóstico, en comparación con los osteosarcomas clásicos. Otra diferencia con respecto a las otras formas está representada por la mayor edad de los pacientes en la presentación de estas formas secundarias.

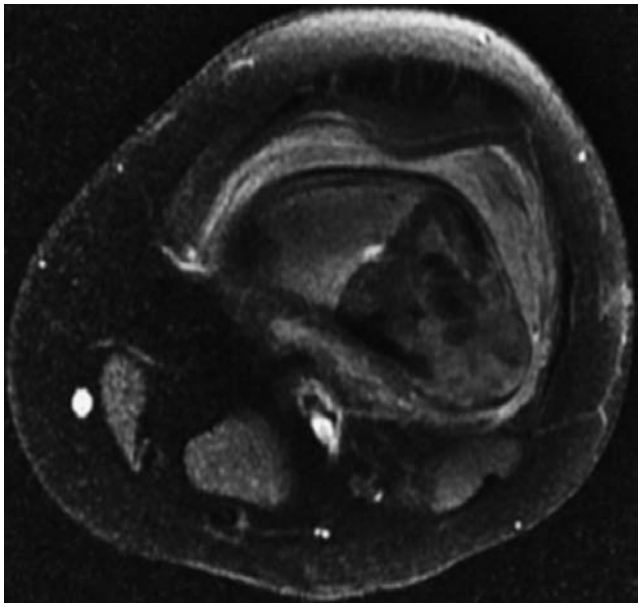


Figura 4–22. Sección transversal de resonancia magnética en secuencia ponderada en T1 con supresión grasa más gadolinio, con niveles líquido–líquido en el interior del cóndilo externo femoral izquierdo, representativos del osteosarcoma telangiectásico.

Osteosarcoma de células pequeñas

Este tumor es muy poco frecuente, representando sólo 1.6% de los casos. Es importante diferenciarlo del osteosarcoma clásico, ya que esta variante de células pequeñas parece implicar un pronóstico diferente que las demás variantes de osteosarcoma y requiere la aplicación de protocolos quimioterapéuticos diferentes. Debido a su similitud histológica con el sarcoma de Ewing, algunos autores han sugerido la aplicación de sus mismos protocolos de quimioterapia.[29]

Dicha similitud con el sarcoma de Ewing también parece confirmarse por la identificación de la translocación (11:22) en el caso del osteosarcoma de células pequeñas.[30]

Osteosarcoma multicéntrico

Es una variante excepcionalmente rara, representando menos de 1% de todos los osteosarcomas. El pronóstico es fatal de forma constante, produciéndose la muerte en un plazo de un año después del diagnóstico. Existen múltiples lesiones óseas simultáneas a partir de la presentación, con una distribución altamente difusa, incluyendo las localizaciones en las cuales rara vez aparece el osteosarcoma clásico (columna, huesos planos, mu-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

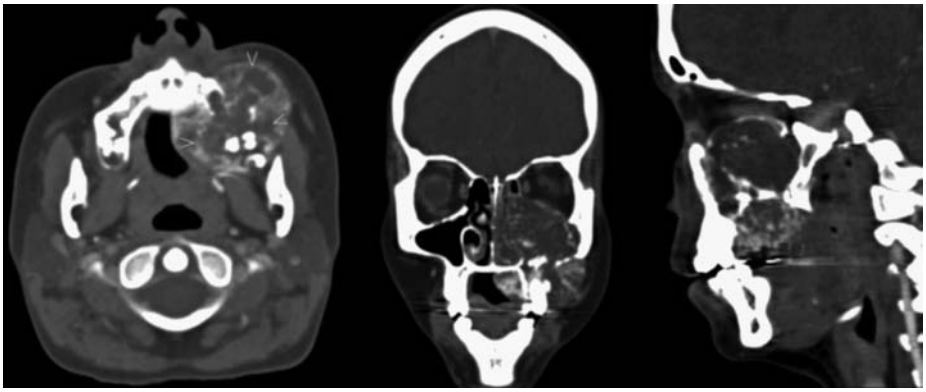


Figura 4–23. Expresión multifocal de un osteosarcoma maxilar y mandibular en un adolescente de 14 años de edad; hay destrucción de la rama mandibular izquierda, el malar y el maxilar izquierdo.

ñeca, tobillo y huesos de las manos y los pies). Los niveles de fosfatasa alcalina en suero pueden alcanzar entre 10 y 20 veces los valores normales. En los rayos X los focos se aprecian uniformes, escleróticos o con aspecto de marfil y sin invasión de los tejidos blandos (figuras 4–23 y 4–24).

Osteosarcoma parosteal

Es el tipo más común de localización yuxtacortical, ocupando 5% de todos los casos de osteosarcoma; se manifiesta típicamente en la segunda y la cuarta décadas de la vida, generalmente en la metáfisis de los huesos largos y en el tercio distal femoral; anatómicamente se origina de células fibrosas del periostio. En la radiografía su apariencia típica es la de una masa lobulada exofítica, con osificación central adyacente al hueso. El signo descrito como "de la cuerda" se refiere al periostio que existe entre la cortical y el tumor. La reacción perióstica es débil. En la RM su intensidad de señal es baja en T1 y T2, muy parecida a la intensidad de señal de la corteza; cuando hay un componente de tejido blando no mineralizado la lesión será hiperintensa en T2; por sus características de imagen se deben considerar el osteocondroma y la miositis osificante como diagnósticos diferenciales; en caso de un componente desdiferenciado habrán de considerarse el fibrosarcoma y el histiocitoma fibroso maligno.

Osteosarcoma superficial de alto grado

Se presenta en 0.4% de todos los casos y es el menos frecuente de los osteosarcomas yuxtacorticales. Afecta durante la segunda y la tercera décadas de la vida. Su localización común incluye las diáfisis y metáfisis de los huesos largos y el fémur como los sitios más comunes. El tumor usualmente es grande, con un rango de tamaño entre 4.5 y 22 cm.

En el análisis patológico el osteosarcoma superficial de alto grado se forma en la superficie ósea; sin embargo, a diferencia de los otros osteosarcomas yuxtacorticales, es de alto grado de malignidad, con el mismo potencial de metástasis hematógenas que el osteosarcoma

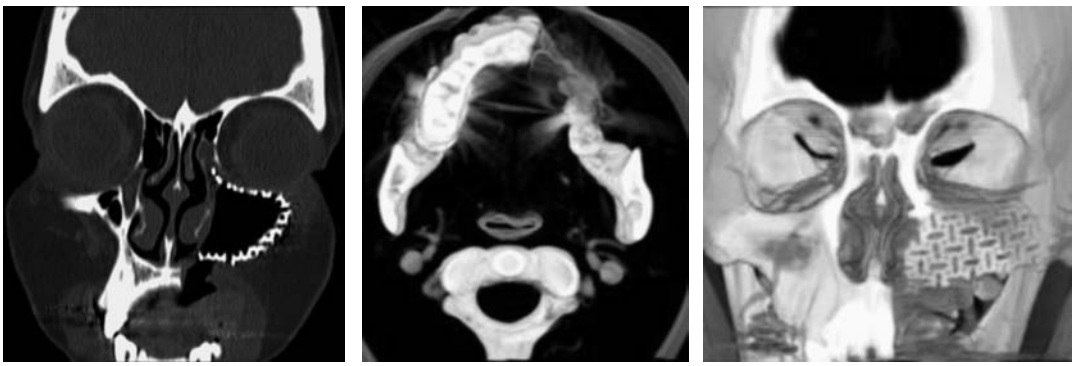


Figura 4–24. Reconstrucción volumétrica tridimensional posterior al tratamiento con colocación de malla protésica.

convencional. Hay algunos reportes de desdiferenciación a liposarcoma en adultos.[31]

En la radiografía se aprecia una zona de osificación densa y reacción perióstica en la mayoría de los casos. La erosión y el engrosamiento cortical también se observan con frecuencia. El rango de invasión intramedular es variable, reportado entre 8 y 48%.

La imagen del osteosarcoma de alto grado simula a la del osteosarcoma parosteal, el osteosarcoma periosteal y el osteosarcoma convencional. El osteosarcoma superficial de alto grado recuerda un osteosarcoma parosteal con formación ósea blanda y mal definida o al osteosarcoma periosteal cuando es diafisiario y se asocia a destrucción cortical y reacción perióstica. El compromiso circunferencial puede ser más extenso en el osteosarcoma de alto grado de superficie que en otros osteosarcomas y que en otros osteosarcomas yuxtacorticales.

Cuando el compromiso medular es grande es difícil distinguirlo del osteosarcoma convencional con un gran componente extraóseo; sin embargo, para hacer el diagnóstico de osteosarcoma superficial de alto grado el mayor componente de la lesión debe ser externo al hueso en la radiografía.

Osteosarcoma periosteal

Es una lesión de grado intermedio que constituye aproximadamente 25% de todos los osteosarcomas yuxtacorticales. Afecta a los pacientes jóvenes entre la segunda y la tercera décadas de la vida; entre 85 y 95% de los casos involucra el fémur o la tibia. A diferencia de los osteosarcomas convencionales, esta lesión muestra predilección por la diáfisis.[32] Es el segundo más común de los osteosarcomas yuxtacorticales y corresponde a 1.5% de todos los osteosarcomas.[33]

Ésta es una variante infrecuente del osteosarcoma. Se origina de forma característica a partir del periostio de una diáfisis de hueso largo y tiende a crecer sobre la cortical. El pronóstico es mejor que en el que es predominantemente condroblástico, si bien en algunas áreas hay una presencia evidente de sustancia osteoide. Por tanto, aparece como una estructura mixta, con grandes lóbulos condroblásticos. Es de baja atenuación en la TC, hiperintensa en T2; en la RM se pueden observar pequeños focos de baja intensidad de señal, que representan matriz calcificada.

Los hallazgos radiográficos clásicos asociados incluyen engrosamiento de la corteza diafisiaria con ondulamiento en la corteza y reacción perióstica perpendicular en una masa de tejidos blandos de base ancha. En contraposición con el osteosarcoma parosteal, éste rara vez invade el canal medular.[32]

Los hallazgos radiográficos de la lesión consisten en una masa de tejidos blandos adheridos a la corteza, sin anormalidades en el canal medular subyacente. La reacción perióstica también es común, reportada hasta en 92% de los casos. En 51% la reacción perióstica más observada es de tipo benigno y consiste en el engrosamiento sólido de la corteza. Una reacción agresiva con triángulo de Codman, irregular o laminada, también se observa en 11%; ambos tipos de reacción cortical (maligna y benigna) se aprecian en 38% de los casos. En 95% de los pacientes se observa una reacción perióstica perpendicular al eje largo del hueso y extendida a los tejidos blandos. La remodelación de la corteza por parte de una masa de tejidos blandos se ha apreciado en 92% de los casos y fue poco profunda. En 68% de los casos se han reportado aéreas adicionales de mineralización en los tejidos blandos.

La RM revela una masa de tejidos blandos con señal de intensidad predominantemente similar al músculo en secuencias T1. En las secuencias T2 la lesión es heterogénea, predominantemente hiperintensa en la mayoría, pero puede también ser hiperintensa homogénea. La TC y la RM también revelan cambios en el engrosamiento cortical (91% de los casos), remodelación cortical (91%) y reacción perióstica extendida a los tejidos blandos; sin embargo, similar a lo que ocurre en otras neoplasias óseas, la radiografía es superior para evaluar estos signos.

La TC demuestra áreas adicionales de calcificación en los componentes de los tejidos blandos de la lesión en 91% de los casos (en comparación con la radiografía convencional, que las muestra sólo en 68%). Este hallazgo de calcificación demuestra el tipo de matriz en el tumor. En 92% de los casos los márgenes de la lesión son bien definidos en la TC y la RM. La masa de tejidos blandos rodea entre 50 y 55% de la circunferencia total del hueso.

El diagnóstico diferencial de esta lesión incluye condrosarcoma yuxtacortical, sarcoma de Ewing, osteosarcoma parosteal y osteosarcoma de alto grado de superficie. La diferenciación con el osteosarcoma de superficie de alto grado puede ser difícil por imagen, ya que ambos afectan la cortical de la diáfisis con reacción perióstica; sin embargo, el osteosarcoma superficial de alto grado con frecuencia afecta la circunferencia completa y es más probable que afecte la medular.

Esta afección se presenta igualmente a nivel de la superficie ósea, con un crecimiento lento y una tendencia a presentar una densidad similar a la del marfil. La malignidad es mucho menor que la del osteosarcoma clá-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

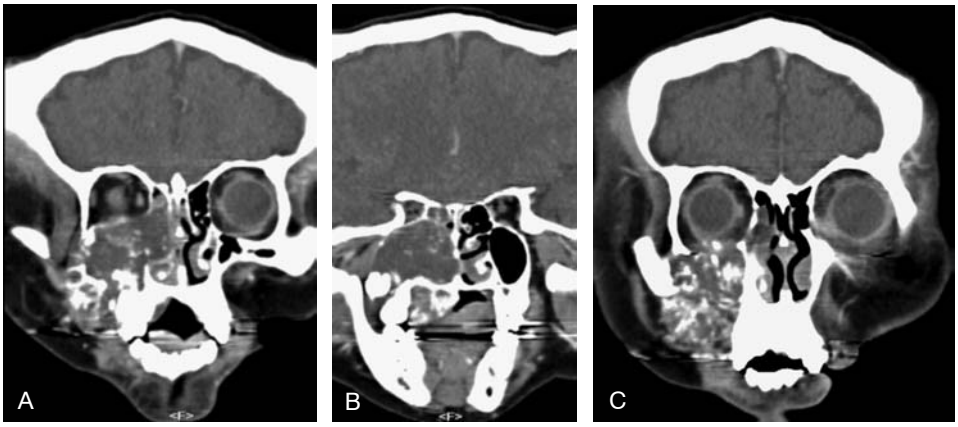


Figura 4–25. Tomografía coronal, reconstrucción curva en fase simple, de una paciente de 17 años de edad con osteosarcoma maxilar. ***A*** y ***B.*** Se observa gran destrucción ósea del maxilar superior; la lesión se extiende al piso orbitario y por el infundíbulo comunica a la cavidad nasal, destruyendo los cornetes medio y superior. ***C.*** El patrón es osteolítico, con múltiples fragmentos óseos en el interior del tumor. Los molares y los premolares han perdido su relación con el alveolo dentario. Ésta es una localización poco frecuente del osteosarcoma; el diagnóstico diferencial incluye ameloblastoma y cementoma.

sico (grados 1 o 2), aunque se dan casos raros en los que se observa una mayor malignidad al inicio de la presentación o en las lesiones recurrentes. Tras las formas clásica y hemorrágica, ésta es la variante más frecuente, constituyendo 6% de todos los osteosarcomas. La presentación radiológica es característica y a menudo resulta diagnóstica. Así, se observa una masa con aspecto de marfil, fijada a la cortical externa de una metáfisis (en dos tercios de los casos, sobre el aspecto posterior del fémur distal), con tendencia a envolver el hueso del paciente de forma lenta. Pueden apreciarse áreas menos radioopacas en la periferia de la lesión, las cuales representan zonas más malignas.[34]

La erosión de la cortical en el lugar de implantación, así como con invasión del canal medular, ha sido observada en casos que no recibieron tratamiento durante periodos prolongados de tiempo.

PRESENTACIONES ANATÓMICAS POCO FRECUENTES

Osteosarcoma maxilar

Esta variante se distingue por poseer una serie de rasgos peculiares, incluyendo la histología, que en aproximadamente 50% de los casos refleja un patrón condroblástico de malignidad relativamente baja (grados 2 o 3). Esta forma posee mejor pronóstico que el osteosarcoma clásico. Otra diferencia estriba en la mayor edad de los pacientes en el momento de presentación de la enfermedad, en relación con la del osteosarcoma clásico (figura 4–25).

Osteosarcoma clavicular

Entre las presentaciones poco frecuentes del osteosarcoma se incluye el esternoclavicular.[35] El *Memorial Sloan–Kettering Cancer Center,* en Nueva York, reportó 11 casos de esta presentación en adultos. Aparece como una masa de consistencia ósea y dolorosa, con cambios osteolíticos y matriz osteoide; en la TC y la RM aparece como una lesión con realce heterogéneo e hiperintensa (figuras 4–26 y 4–27). El diagnóstico diferencial se debe hacer con condrosarcoma.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El signo de las "capas de cebolla" es muy propio del sarcoma de Ewing o del histiocitoma fibroso maligno; se aprecian delgadas láminas calcificadas paralelas a la superficie perióstica en la zona tumoral.

Radiológicamente hay diferentes patrones de acuerdo con el contenido de partes blandas (quiste óseo simple), el contenido de tejidos blandos (tumor de células gigantes) y el corpúsculo o masas de tejido parcialmente calcificadas (condromas, condroblastoma epifisiario).

Una fina trabécula calcificada que le confiere un aspecto multicameral a una imagen radiológica es pro-

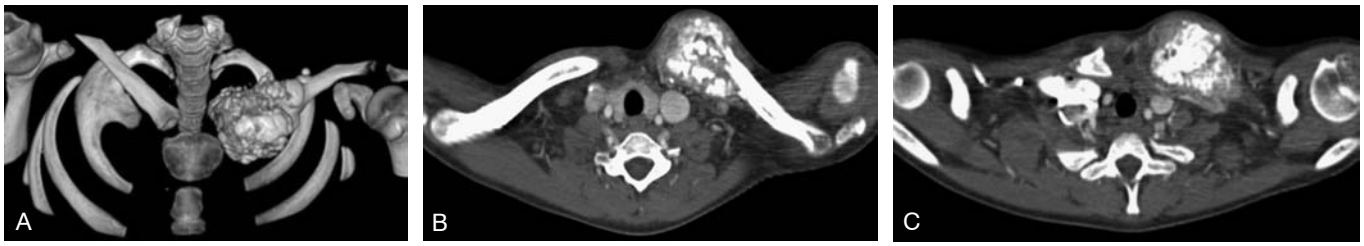


Figura 4–26. Niña de 13 años de edad con osteosarcoma de clavícula izquierda. ***A.*** Reconstrucción volumétrica tridimensional en la que se observa una gran vascularidad y la lesión expansiva del tercio proximal. ***B*** y ***C.*** Imágenes axiales de tomografía computarizada con lesión mixta expansiva, osteolítica, de tipo permeativo, con matriz de tipo óseo, que desplaza en sentido radial a los tejidos blandos del tercio proximal de la clavícula izquierda.

pia de quistes óseos simples o aneurismáticos. El condroblastoma es una lesión poco frecuente, localizada en la epífisis de los huesos largos; suele diagnosticarse en la segunda década de la vida, al aparecer dolores en la articulación adyacente. En los rayos X se observa una imagen de radiotransparencia bien delimitada en la epífisis o la apófisis del hueso afectado.

El osteoma osteoide es un tumor pequeño, diagnosticado entre los 5 y los 20 años de edad. Se caracteriza por generar un dolor progresivo nocturno, localizado en el tercio proximal del fémur y de la tibia. Entre las características radiológicas se presenta como una transparencia redonda u ovalada rodeada de hueso esclerótico.

Los fibromas (fibroma no osificante, defecto cortical fibroso y defecto fibroso metafisiario) son lesiones fibrosas del hueso, probablemente debidas a un defecto de osificación; suelen ser asintomáticas, encontrándose casualmente en estudios radiológicos por otros procesos; pueden llegar a producir fracturas patológicas. El quiste óseo aneurismático es una lesión reactiva del hueso que afecta el fémur, la tibia y las vértebras. La lesión consiste en espacios cavernosos ocupados por sangre y restos sólidos. La displasia fibrosa es una anomalía del desarrollo causada por la sustitución del hueso esponjoso por materia fibrosa; las lesiones pueden ser solitarias o multifocales, estables o progresivas. La tríada que incluye lesiones multifocales, pubertad precoz y pigmentación cutánea constituye el síndrome de McCune–Albright. Se pueden presentar desigualdad en la longitud de las extremidades, arqueamiento de la tibia y fracturas patológicas.

La displasia osteofibrosa afecta a los niños menores de 10 años de edad y aparece generalmente en la tibia; se diferencia de la displasia fibrosa clínica radiológica e histológicamente. Los pacientes pueden presentar tumefacción o aumento del miembro. Algunas lesiones pueden regresar espontáneamente, por lo que se recomienda una actitud expectante.

El granuloma eosinófilo es la forma monostótica de la histiocitosis de células de Langerhans. Es más frecuente en los varones entre los 5 y los 10 años de edad; el cráneo es la localización más habitual, aunque puede aparecer en cualquier hueso. Las lesiones vertebrales pueden provocar dolor, rigidez y, en ocasiones, síntomas neurológicos. Las lesiones son radiotransparentes, con bordes generalmente bien definidos y neoforma-

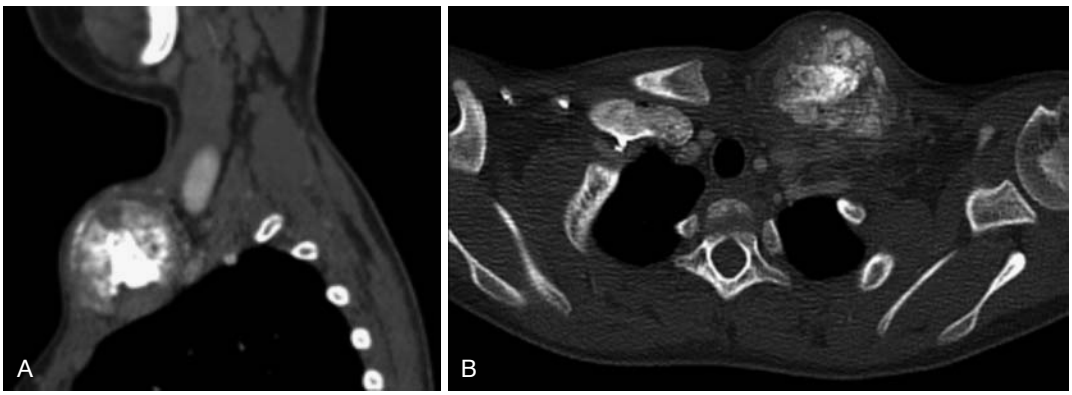


Figura 4–27. Sección sagital ***(A)*** y axial ***(B)*** de tomografía computarizada, posterior a quimioterapia, en la que se aprecia depósito de hueso por aposición y calcificación, con áreas de esclerosis, en proceso de remodelación; el compromiso de los tejidos blandos es mínimo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 4–28. Estudio de tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F–FDG de un varón adolescente con osteosarcoma clásico. En la imagen de escala inversa de grises con máxima intensidad de proyección (MIP) se identifica una lesión hipermetabólica del tercio proximal de la tibia derecha que involucra el tejido óseo y los tejidos blandos, así como algunos ganglios inguinales hipercaptantes de aspecto reactivo.

ción perióstica. Se debe efectuar una biopsia para precisar el diagnóstico y hay que efectuar siempre un estudio de todo el esqueleto (de preferencia mediante gammagrafía) para descartar las formas poliostóticas; se debe investigar la posible existencia de afectación visceral.

MEDICINA NUCLEAR

Gammagrafía ósea

Este estudio permite la identificación de sitios de metástasis poliostótica no envolvente y extensión intraósea del tumor. Por otra parte, la gammagrafía con $^{Tl–201}$talio, como análogo del potasio, se acumula en los tumores benignos y malignos, reflejando la presencia de la lesión.

Angiotomografía

Permite determinar la relación existente entre las venas tumorales y el tejido blando, detectando la ubicación de las lesiones para la resolución quirúrgica.[36]

Tomografía por emisión de positrones (PET–TC)

El ^{18}F–FDG desempeña un papel importante en la planeación y la implementación de la terapia apropiada. La utilidad de las diferentes modalidades de imagen todavía continúa evaluándose en la mayoría de los tumores, pues hay pocos estudios publicados hasta ahora (figura 4–28).

Después de identificar el tumor por TC y RM la PET ^{18}F–FDG evidencia una buena correlación entre la avidez de las células malignas por el radiofármaco y el gra-

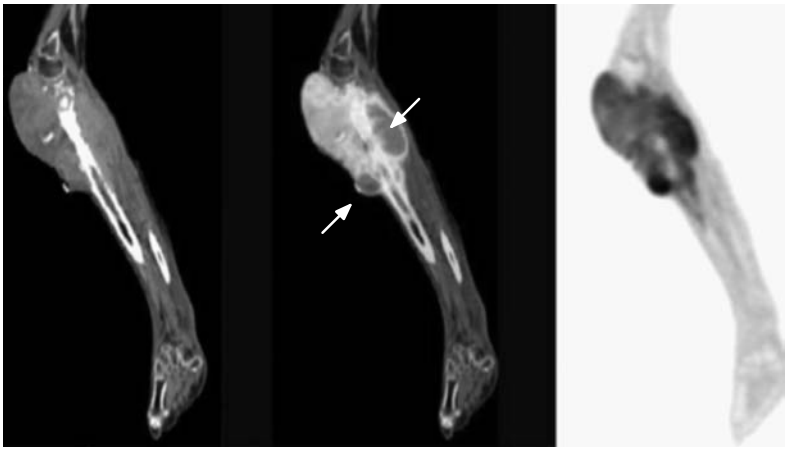


Figura 4–29. Reconstrucción sagital de tomografía computarizada, imagen de fusión PET/TC y PET MIP de la expresión de ^{18}F–FDG en un tumor hipermetabólico en su tercio inferior y posterior (flechas), con $SUV_{máx}$ de ocho unidades; el tercio anterior y superior del tumor tiene una captación menor, con SUV_{max} de dos unidades. La médula ósea tibial tiene densidades positivas de 13 UH y SUV_{max} de 3.8. Estos datos se relacionan con infiltración tumoral.

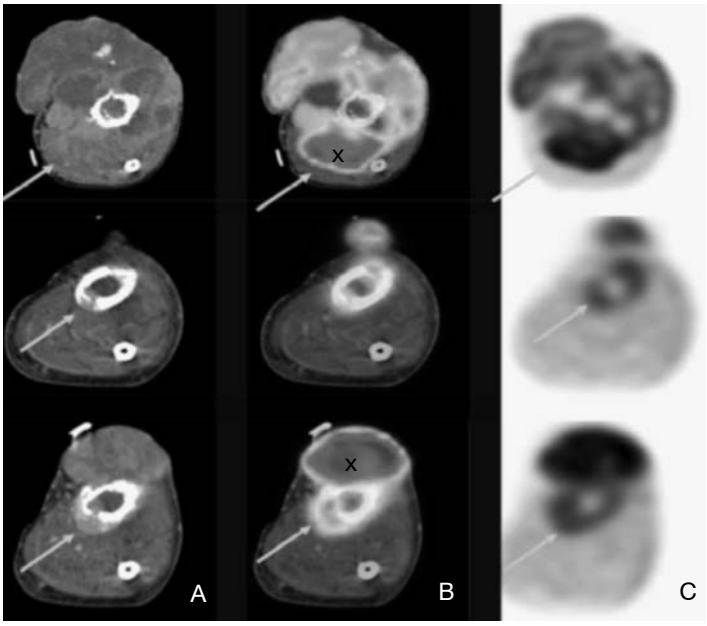


Figura 4–30. ***A.*** Imágenes de sección axial de tomografía computarizada en fase contrastada. ***B.*** Fusión de PET/TC. ***C.*** Imágenes de PET con máxima intensidad de proyección. En la lesión tumoral el patrón de captación es mixto; las zonas marcadas con X corresponden a tumor metabólicamente activo; las áreas hipometabólicas se correlacionan con tejido desvitalizado (flecha).

do del tumor (figuras 4–29 y 4–30). Se utiliza un valor de corte de SUV de 2. Su utilidad es todavía limitada, debido a los casos benignos y malignos que traslapan dicho valor numérico.[37]

Aunque se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa entre el *Standard Uptake Value* (SUV) de tumores malignos y benignos, con valores de 2.18 ± 1.52 para los tumores benignos y de 4.34 ± 3.19 para los malignos, esta diferencia estadística en los valores del $SUV_{máx}$ no se ha encontrado entre el tumor de células gigantes y el osteosarcoma. Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en el SUV_{max} entre displasia fibrosa y osteosarcoma.[37]

Por el momento el uso de PET/TC ^{18}F–FDG en osteosarcoma tiene su mayor utilidad para identificar el sitio de mayor actividad tumoral para la toma de la biopsia y evaluar la respuesta histológica a la quimioterapia en el tumor primario; esto último muy importante, ya que representa un factor de pronóstico.[38]

La sensibilidad del ^{18}F–FDG para evaluar las metástasis pulmonares es aún insatisfactoria, en comparación con la TC de alta resolución del pulmón,[39] aunque existen reportes previos de estudios que han encontrado una sensibilidad, una especificidad y un índice de confianza similares entre los dos estudios.[40,41]

No obstante, cuando se trata de identificar enfermedad a distancia multifocal en el tejido óseo o los tejidos blandos, o enfermedad por diseminación ganglionar, la PET/TC es altamente sensible (figura 4–31).

Los niveles bajos de captación de ^{18}F–FDG se han asociado con periodos largos libres de enfermedad; dada la heterogeneidad de la captación tumoral es difícil

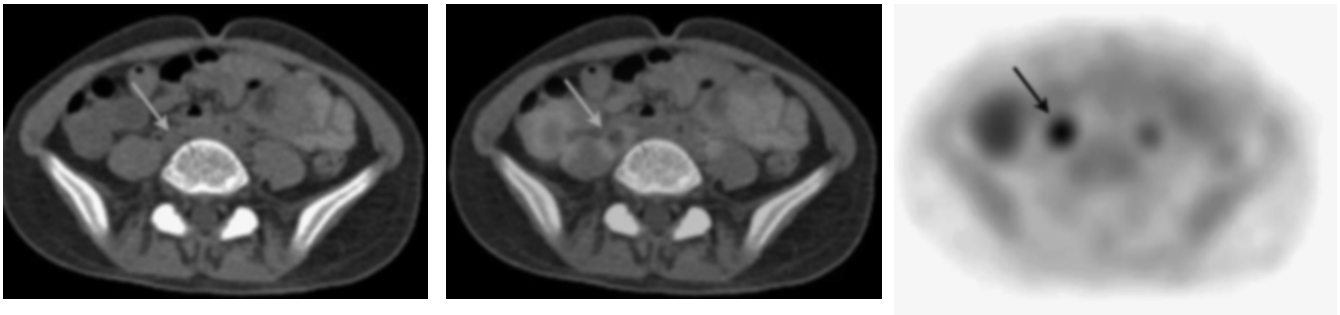


Figura 4–31. Corte transversal de tomografía computarizada. Se observa el ganglio iliaco derecho de 6 mm, redondo, con $SUV_{máx}$ de 3.8, por extensión de osteosarcoma osteoblástico.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

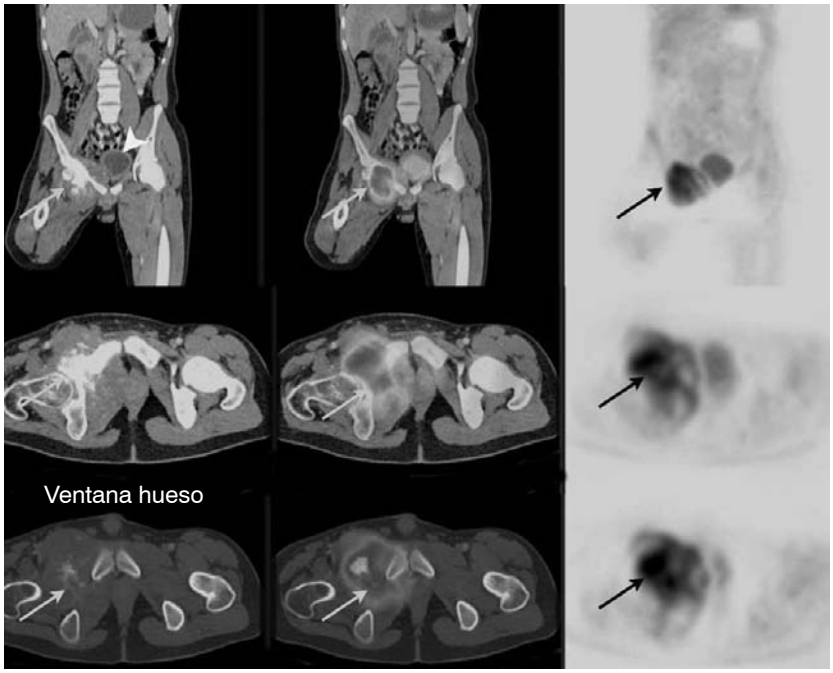


Figura 4–32. Adolescente en recaída posterior a amputación femoral derecha. La lesión neoformativa involucra la rama púbica derecha y los tejidos blandos circundantes. La expresión metabólica del tumor indica $SUV_{máx}$ de 4.2. Se identifica la reacción expansiva con ruptura cortical.

predecir el grado de agresividad tumoral (figura 4–32), aunque la sensibilidad de la PET/TC será definitiva para considerar una recaída.[42]

Las lesiones saltatorias se pueden caracterizar en la PET/TC; sin embargo, ocasionalmente las lesiones metastásicas óseas no son visibles. Los estudios con ^{99m}Tc–metildifosfonato (^{99m}Tc–MDP) tienen mayor sensibilidad y especificidad debido al carácter osteoblástico de estas lesiones.[43] En raras ocasiones los sarcomas osteogénicos tienen metástasis a los tejidos blandos en otro sitio diferente al primario y al sistema nervioso central.

La sensibilidad y la especificidad de la PET/TC son de 90% para las lesiones en tejidos blandos y de 80% para las lesiones óseas metastásicas o lesiones óseas sal-

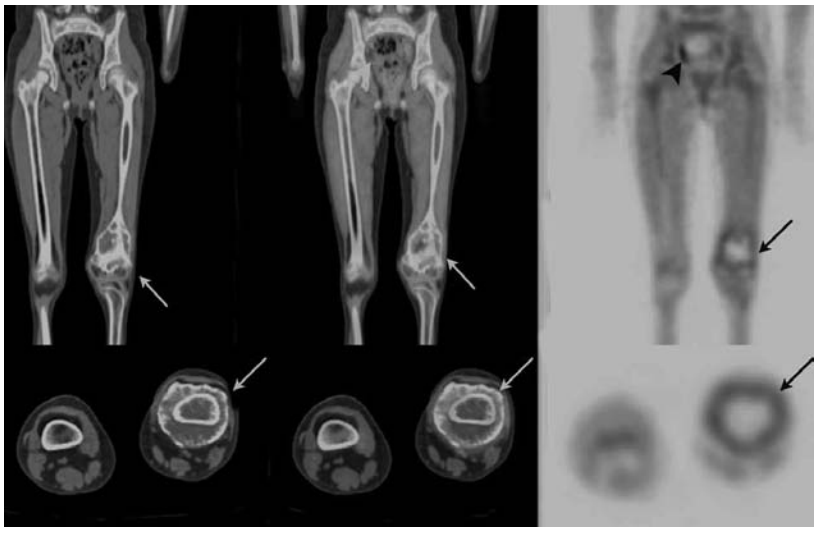


Figura 4–33. Adolescente en quimioterapia, con reorganización cortical y depósito de matriz osteoide por debajo de la cortical femoral izquierda en el tercio distal. Después de la administración de ^{18}F–FDG no se aprecia hipermetabolismo tisular. Se considera que la enfermedad está en remisión.

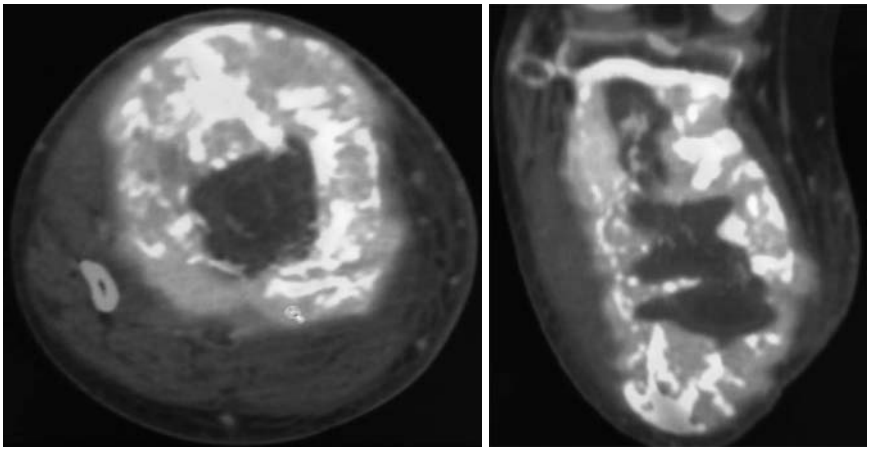


Figura 4–34. Gran actividad celular con hipermetabolismo. El incremento en la captación de ^{18}F–FDG en la reparación osteoblástica no constituye un aumento de la actividad metabólica tumoral, hasta encontrar un equilibrio del proceso reparativo. Es por ello que la mayor utilidad del estudio PET/TC será en el momento del diagnóstico y en la evaluación al finalizar la reparación cortical.

tatorias.[44] Cuando la enfermedad remite parcialmente y existe tejido en reparación o desvitalizado (hipometabólico) se debe continuar con vigilancia semestral o anual (figuras 4–33 y 4–34).

RECOMENDACIONES GENERALES

De acuerdo con las guías clínicas de imagen del *Children's Oncology Group* (COG) para niños con sarcoma de Ewing y osteosarcoma,[45] los estudios iniciales siempre incluyen radiografías simples del sitio de la tumoración primaria y de las lesiones metastásicas, en caso de que existan, en proyecciones anteroposterior y lateral, seguidas de resonancia magnética con gadolinio en la evaluación prequirúrgica, así como de tomografía computarizada pulmonar de alta resolución, gammagrama con metildifosfonato (MDP) y la adición de SPECT; se recomienda realizar PET/TC, aunque no es indispensable.

Después de la cirugía se hacen las imágenes simples, de control local, mediante resonancia magnética con gadolinio y, en caso de algún artefacto metálico, tomografía computarizada contrastada. En general, si no existe alguna eventualidad, el protocolo de evaluación por imagen se hace en el tercer o el cuarto ciclo posquimioterapia, más evaluación prequirúrgica y posquirúrgica, y en el seguimiento una evaluación cada tres meses durante dos años, cada seis meses durante tres años y cada 12 meses durante cinco años. En caso de existir sintomatología se considerará la necesidad del MDP óseo y una reevaluación por el método de imagen más adecuado.[46]

REFERENCIAS

1. **Sacy GS *et al.:*** Staging of bone tumor: a review with illustrative examples. *AJR* 2006;186:967–976.
2. **Morrison WB, Dalinka MK, Daffner RH *et al.:*** Bone tumor. En: ACR appropriateness criteria. Reston, American College of Radiology, 2005:1–5.
3. **Ardran GM:** Bone destruction not demonstrable by radiography. *Br J Radiol* 1951;24:24:107–109.
4. **Miller TT:** Bone tumors and tumorlike conditions: analysis with conventional radiography. *Radiology* 2008;246:662–674.
5. **Greenfiel G, Earren D, Clark R:** MR imaging of periosteal and cortical changes of bone. *Radiographics* 1991;11:611–623.
6. **Darshana D *et al.:*** Pulmonary metastases in children with osteosarcoma, characteristics and impact on patient survival. *Pediatr Radiol* 2011;41:227–236.
7. **Kilburn Toppin F, Arthurs O, Tasker A, Set P:** Detection of pulmonary nodules at paediatric CT: maximum intensity projections and axial source image are complementary. *Pediatr Radiol* 2013;43:820–826.
8. **Rasalkar D *et al.:*** Pulmonary metastases in children with osteosarcoma: characteristics and impact on patient survival. *Pediatr Radiol* 2011;41:227–236.
9. **Gronemeyer SA, Kauffman WM, Rocha MS:** Fat–saturated contrast–enhanced T1–weighted MRI in evaluation of osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Magn Reson Imag* 1997; 7(3):585–589.
10. **Hoffer FA, Nikanorov AY, Reddick WE:** Accuracy of MR imaging for detecting epiphyseal extension of osteosarcoma. *Pediatr Radiol* 2000;30(5):289–298.
11. **Palomo CM *et al.:*** Utilidad de la resonancia magnética en

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

osteosarcoma. *Gac Mex Oncol* 2012;11(5):319–323.
12. **Bajpai J *et al.:*** Role of MRI in osteosarcoma for evaluation and prediction of chemotherapy response: correlation with histological necrosis. *Pediatr Radiol* 2011;41:441–450.
13. **Wang CS, Du LJ, Si MJ, Yin QH, Chen L *et al.:*** Noninvasive assessment of response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma of long bones with diffusion–weighted imaging: an initial *in vivo* study. *PLoS ONE* 2013;8(8):e72679.
14. **Frezza A *et al.:*** Is [F–18]–fluorodeoxy–D–glucose positron emission tomography of value in the management of patients with craniofacial bone sarcomas undergoing neo–adjuvant treatment? *Cancer* 2014;14:23.
15. **Hyun Byung *et al.:*** Combination of 18F–FDG PET/CT and diffusion–weighted MR imaging as a predictor of histologic response to neoadjuvant chemotherapy: preliminary results in osteosarcoma. *J Nucl Med* 2013;54:1053–1059.
16. **Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds.):** Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. En: *World Health Organization classification of tumours.* Lyon, IARC Press, 2002
17. **McCarthy E *et al.:*** Histological grading of primary bone tumors. *Skeletal Radiol* 2009;38: 947–948. www.springerlink.com/content/45104876666270r5/fulltext.pdf.
18. **Klein MJ, Siegal GP:** Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 2006;124(4):555–581.
19. **Murphey MD *et al.:*** The many faces of osteosarcoma. *Radiographic* 1997;17:1205–1231.
20. **Heller MR *et al.:*** A review of unusual appearance or atypical location of osteogenic sarcoma in childhood. *Radiographic* 1984;4(3):507–514.
21. **Vázquez E *et al.:*** Second malignancies in pediatric patient: imaging findings and differential diagnosis. *Radiographic* 2003;23:1155–1172.
22. **Campanacci M:** *Bone and soft tissue tumors.* Nueva York, Springer–Verlag, 1990:454.
23. **Bertoni F, Bacchini P, Fabbri N, Mercuri M, Picci P *et al.:*** Low–grade intraosseous type osteosarcoma, histologically resembling parosteal osteosarcoma, fibrous dysplasia. *Cancer* 1993;71:338–345.
24. **Kurg AM, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ:** Low–grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer* 1990;65:1418–1411.
25. **Discepola F, Powell T, Nahal A:** Telangiectatic osteosarcoma: radiologic and pathologic findings. *RadioGraphics* 2009;29:380–383.
26. **Dahlin DC, Unni KK:** *Bone tumors. General aspects and data on 8 542 cases.* 4ª ed. Springfield, C. Thomas, 1986: 286–288.
27. **Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF:** PET imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med* 2003;44:930–942.
28. **Eary JF, Conrad EU, Bruckner JD *et al.:*** Quantitative [F–18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pretreatment and grading of sarcoma. *Clin Cancer Res* 1998;4:1215–1220.
29. **Ayala AG, Ro JY, Raymond AK, Jaffe N, Chawla S *et al.:*** Small cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer* 1989;64:2162–2173.
30. **Noguera R, Navarro S, Triche TJ:** Translocation (11:22) in small cell osteosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;45: 121–124.
31. **Yu Liyuan *et al.:*** Dedifferentiated liposarcoma of soft tissue with high grade osteosarcomatous dedifferentiation. *Radiographics* 2005;25(4):1082–1086.
32. **Murphey MD *et al.:*** Imaging of periosteal osteosarcoma: radiologic–pathologic comparison. *Radiographic* 2004;233: 129–138.
33. **Yarmish G *et al.:*** Imaging characteristics of primary osteosarcoma: nonconventional subtypes. *Radiographics* 2010; 30:1653–1672.
34. **Mirra JM, Picci P, Gold RH:** *Bone tumors. Clinical, radiologic and pathologic correlations.* Londres, Lea and Febiger, 1989:1687–1703.
35. **Restrepo C *et al.:*** Imaging appearances of the sternum and sternoclavicular joints. *RadioGraphics* 2009;29:839–859.
36. **Wittin J, Bickels J, Priebat D, Jelinek J *et al.:*** Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Phys* 65(6):1123–1132.
37. **Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T *et al.:*** FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology* 2001;219:774–777.
38. **Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU III *et al.:*** Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F–18]–fluorodeoxy–D–glucose positron emission tomography. *Cancer* 2002;94:3277–3284.
39. **Franzius C, Daldrup Link HE, Sciuk J *et al.:*** FDG–PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 2001;12:479–486.
40. **Schulte M, Brecht Krauss D, Werner M *et al.:*** Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:1637–1643.
41. **Lucas JD, O'Doherty MJ, Wong JC *et al.:*** Evaluation of flourodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft–tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:441–447.
42. **Franzius C, Bielack S, Flege S *et al.:*** Prognostic significance of 18F–FDG and 99mTc–methylene diphosphonate uptake in primary osteosarcoma. *J Nucl Med* 2002;43:1012–1017.
43. **Franzius C, Sciuk J, Daldrup Link HE *et al.:*** FDGPET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1305–1311.
44. **Arrington E *et al.:*** Scintigraphic appearance of uncommon soft–tissue osteogenic sarcoma metastases. *J Nucl Med* 1990;31:679–681
45. **Meyer *et al.:*** Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:163–170.
46. **Federman N *et al.:*** The multidisciplinary management of osteosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10:82–93.

Capítulo 5

Osteosarcoma en el preadolescente

Armando Martínez Ávalos

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define que el término de osteosarcoma es más apropiado que el de sarcoma osteogénico, ya que este último se refiere a los sarcomas que se originan en el hueso y no a los sarcomas que forman hueso.[1]

El cáncer en la población pediátrica tiene una tendencia etaria y ésta una repercusión pronóstica, tal y como se ha comprobado en pacientes con leucemia aguda linfoblástica y neuroblastoma. La frecuencia de presentación del osteosarcoma (OS) es mayor en la segunda década de la vida y en los adultos jóvenes. La presentación en los pacientes mayores de 30 años de edad es de mal pronóstico, ya que la mayoría de las veces se asocia a enfermedad de Paget.[2]

En los menores de 10 años de edad existen controversias que se originan por la poca frecuencia de presentación, la agrupación etaria que va de menores de 15 años, menores de 12 años, entre 5 y 10 años, etc., los diferentes esquemas terapéuticos usados y el sexo.[3]

Después de los 10 años de edad el riesgo de padecer OS se incrementa 2.7 campos conforme avanza la edad de los 10 a los 14 años. De acuerdo con el sexo, alcanza la mayor velocidad de crecimiento a los 13 años en la mujer y a los 14 años en el hombre.[4] En la primera década de la vida los tumores óseos benignos son más frecuentes, mientras que en el caso de los tumores malignos el sarcoma de Ewing antecede al OS 7.2 *vs.* 6.4%.[5]

Debido a la presentación del OS en la época de mayor velocidad de crecimiento, podemos aventurarnos a decir que su presentación en menores de 10 años de edad implica necesariamente mal pronóstico. Sin embargo, varios grupos han evaluado a pacientes preadolescentes (< 10 a 12 años), pero los resultados son conflictivos, dado que se ha reportado en algunos casos una supervivencia similar a la del adulto joven y el adolescente,[6] y en otros un mal pronóstico. El problema se acentúa cuando los pacientes son menores de cinco años, debido a la poca frecuencia en esta edad, que va de 1 a 2% de los casos.

Evaluar a los pacientes como si fueran menores de 15 años de edad implica evaluar también los cambios hormonales prepuberales. Por tal motivo, se ha decidido evaluar, igual que otros autores,[7] a los menores de 10 años de edad, a pesar de las posibles variaciones en el crecimiento afectados por el sexo y el estado nutricional. Se ha agregado un grupo especial, que es el que comprende a los menores de cinco años, en quienes se espera una mayor frecuencia en el rango de uno a cuatro años, que corresponde al momento de mayor velocidad de crecimiento.[4]

El sitio de presentación por excelencia es el área de la rodilla —el tercio distal del fémur y proximal de tibia— en la segunda década de la vida, dado que esta región anatómica es la de mayor velocidad de crecimiento. En la etapa escolar las extremidades superiores, específicamente los húmeros, crecen a mayor velocidad que las inferiores, por lo que el OS afectaría más esta área.[4] En los menores de cinco años de edad, al no estar relacionado el OS con el momento de mayor velocidad de crecimiento de los huesos largos, los sitios anatómicos de presentación pueden variar; sin embargo, los huesos largos también parecen ser los más afectados en este grupo, principalmente en las porciones diafisiarias y proximales, respetando siempre las metáfisis de los mismos.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de ser el OS la neoplasia maligna primaria de hueso más frecuente en la segunda década de la vida, entre los menores de 10 años de edad se presentan 2.4 casos por cada millón en EUA, aunque en los menores de cinco años la frecuencia se reduce drásticamente, refiriendo que no es mayor de 1% de los OS en la población pediátrica.[8]

En los menores de cinco años de edad predominan los tumores óseos benignos, siendo el sarcoma de Ewing el tumor óseo maligno más frecuente, seguido por el osteosarcoma.[5] En el Instituto Nacional de Pediatría sólo se han reportado dos casos.[9] Es difícil establecer objetivamente la incidencia por sexo y la frecuencia del sitio afectado. En cuanto a la variedad histológica, sólo Worch y col.,[10] de la Universidad de California, han reportado un predominio telangiectásico en este grupo etario.

PATOGENIA

Existen varios factores de predisposición para el desarrollo del OS, como una mayor talla en comparación con los familiares directos, la exposición a radioterapia y el antecedente de retinoblastoma hereditario. Pero el intervalo entre la presentación o exposición y el diagnóstico es tan largo que no son relevantes para la presentación *de novo* a esta edad.[11]

Las alteraciones genéticas en sarcomas se dividen en dos categorías: las translocaciones recíprocas con cariotipos balanceados y los cariotipos complejos no balanceados con alteraciones en las vías supresoras de p53 y Rb.

La mayoría son anormalidades clonales con heterogeneidad en el mismo paciente. Hasta 58% de las alteraciones estructurales de los cromosomas no son identificadas, en 7% se encuentran cromosomas en anillo acompañados de alteraciones estructurales (cromosomas 11, 19 y 20) y numéricas (cromosomas 1, 9, 10 y 13).[12]

La mayoría de los OS analizados tienen inactivaciones combinadas de p53 y Rb, y 3% alteraciones germinales de p53. Estas alteraciones en las vías de p53 y Rb parecen no ser un factor de pronóstico hasta el momento. También se encuentran alterados los oncogenes *murine double minute* 2 (MDM2), la ciclina dependiente de cinasa 4 (CDK4) y el receptor del factor epidermoide 2, que afectan las vías de p53 y Rb, coexistiendo con ellos.

Este complejo de cariotipos no balanceados que caracterizan al OS brinda una idea de su patogénesis donde rompen los puentes de fusión cromosómica, provocando erosión de las telómeras, las cuales se encargan de detener la división celular al alargarse. Cuanto más se divide una célula, más reduce su tamaño la telómera, llegando a un punto crítico en el que su envejecimiento es disparado por p53. Hasta 85% de los cánceres activan directamente la telomerasa, que se encarga de favorecer el alargamiento de la telómera; el 15% restante usan un camino alternativo. Este segundo mecanismo es el más utilizado por el OS y es el que más inestabilidad genética tiene. A pesar de no haber sido demostrado en ratones, se sospecha que este mecanismo es el responsable de las metástasis pulmonares en el OS.

A pesar de la cantidad de estudios que se han encargado de demostrar que el OS tiene una etiología viral, ninguno ha sido concluyente.[13]

HISTOPATOLOGÍA

El estudio de la producción de osteoide es lo primero que se le debe exigir al patólogo para el diagnóstico de OS, seguido por el complemento con la imagen histológica y por los resultados de inmunohistoquímica y biología molecular. Es el orden por importancia de la impresión histopatológica para el diagnóstico de certeza.

El osteoide puede ser escaso o difícil de detectar, dependiendo del sitio donde se efectuó la biopsia y de la variedad histológica, por lo que su identificación requiere una investigación meticulosa y extensa del espécimen.

Se puede encontrar material fibroso y condroide por su origen mesenquimatoso y su consecuente habilidad para diferenciarse en varios subtipos.

Desde 2002 la OMS lo identifica como osteosarcoma y no como sarcoma osteogénico, y reconoce en su clasificación para el OS de alto grado su variedad clásica, que lo subdivide en tres: osteoblástico, condroblástico y fibroblástico, con base en el tejido predominante en la matriz del tumor.[14]

La presencia de osteoide, aunque en mínima cantidad, distingue al osteosarcoma del fibrosarcoma y el condrosarcoma, incluso del fibrohistiocitoma maligno. Además de las variedades convencionales, la OMS reconoce otros dos tipos de OS de alto grado, el telangiectásico y el de células pequeñas.[15]

El OS de células pequeñas representa un reto diagnóstico a diferenciar del sarcoma de Ewing; además de la morfología y el comportamiento clínico biológico, comparte con el sarcoma de Ewing el MIC–2, aunque no la translocación (11;22) (q24;12).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre los niños menores de 10 años de edad casi 70% de los tumores óseos son benignos (cuadro 5–1); esta situación compromete el diagnóstico oportuno de OS.[3] El dolor continúa siendo el síntoma cardinal; aunque se presenta en no más de 80% de los niños, el siguiente síntoma es la inflamación, seguida de la fractura espontánea o provocada en el sitio patológico, generalmente por error diagnóstico, por lo que la mayoría de las veces se confunde con el quiste óseo, en el que el tratamiento quirúrgico predispone a la fractura.

En este grupo etario el radio es variable según el sexo, aunque predomina el sexo masculino; éste no supera el 1.6 contra el 2.1 que se observa en los adolescentes.[3] Los huesos largos son los más afectados, pero la afección diafisiaria y epifisiaria es más frecuente (figura 5–1). La presentación en el húmero, sin rebasar a la de fémur, se antepone a la de tibia y peroné.[10]

Estas manifestaciones clínicas en los menores de 10 años de edad se contraponen al concepto de la biología fundamental del OS, que predomina en la etapa de máximo crecimiento, por lo que la afección obvia se presenta en el cartílago de crecimiento, ubicado en la metáfisis de los huesos largos.[8]

La frecuencia de metástasis pulmonares visibles en el momento del diagnóstico varía de 12.2 a 40%. No existen reportes de metástasis a otros órganos.

Cuadro 5–1. Tumores óseos

Benignos	Malignos
Osteocondroma	Osteosarcoma
Osteoma osteoide	Sarcoma de Ewing
Encondroma	Histiocitoma fibroso
Condroblastoma	Linfoma no Hodgkin
Fibroma no osificante	Granuloma eosinófilo
Aka, defecto cortical benigno	
Hemangioma	
Granuloma eosinófilo	
Osteomielitis	

Figura 5–1. Radiografía simple anteroposterior de un niño de cuatro años de edad con osteosarcoma osteoblástico de fémur derecho y fractura sobre terreno patológico, ambos en su tercio medio diafisiario.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los tumores óseos benignos son más frecuentes en los menores de 10 años de edad, en comparación con la frecuencia en la segunda década de la vida, en la que los tumores malignos primarios de hueso se presentan hasta en 50% de los casos.[16]

Algunos tumores benignos comprometen la calidad de vida e incluso pueden ocasionar la muerte. Se debe agotar toda opción de diagnóstico que descarte la presencia de cáncer, por lo que la mayor parte de las veces se llega al estándar de oro, que es el estudio histopatológico. Se sugiere la realización de biopsia ante toda lesión ósea.

Las lesiones óseas benignas pueden ser asintomáticas o provocar dolor, especialmente si se acompañan de fractura.

El dolor nocturno generalmente es sugestivo de malignidad, aunque su alivio con analgésicos no opioides es indicativo de una lesión benigna.

El crecimiento rápido hace sospechar la presencia de neoplasia maligna; sin embargo, el quiste óseo aneurismático puede tener un rápido desarrollo.

Una lesión benigna no interfiere con la consolidación de una fractura, a diferencia de una maligna, que obligadamente impide su resolución.

Ante la presencia de cualquier lesión ósea se debe tomar una radiografía simple en dos posiciones; si se localiza en las extremidades siempre debe ser comparativa.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 5–2. Radiografía simple anteroposterior (izquierda) y lateral (derecha) de fémur derecho mostrando un osteosarcoma osteoblástico en su tercio distal (metafisiario) en un niño de nueve años de edad.

El diagnóstico histopatológico de tumor benigno obliga a hacer una revisión clínica mensual con radiografía simple de la lesión en dos posiciones durante los primeros seis meses, y posteriormente cada seis meses durante dos años.

El diagnóstico diferencial debe incluir todas las lesiones óseas benignas y malignas con posibilidad de presentación a esta edad (cuadro 5–1).

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y DE GABINETE

Los estudios de laboratorio no desempeñan un papel diagnóstico importante, aunque son indispensables durante el tratamiento y la vigilancia del OS, con el objetivo de monitorear la función de los órganos para detectar oportunamente efectos secundarios y la posibilidad de secuelas. En el momento del diagnóstico se debe contar con los siguientes estudios basales: biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento renal y hepático, determinación sérica de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica, así como el valor inicial de electrólitos séricos —sodio, potasio, calcio y magnesio.[17]

Los estudios de gabinete esenciales recomendados incluyen evaluación de la función cardiaca con determinación de cardiolipina, fracción de eyección y acortamiento ventricular, gammagrafía del funcionamiento renal y evaluación de la audición con audiometría.

Son necesarios los estudios de imagen, que incluyen la radiografía simple de la zona afectada en dos posiciones; cuando la localización lo permita, debe ser siempre comparativa. Éste es el estudio inicial que brinda datos para una sospecha de diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento (figura 5–2).

Un estudio indispensable para la evaluación del tumor primario es la resonancia magnética simple y con gadolinio, que abarque desde el inicio de la lesión hasta el límite más distal de ella. De esta manera se puede definir la extensión intramedular del OS y la presencia de metástasis "saltatorias" (figuras 5–3 y 5–4). La presencia de estas últimas representa un pésimo pronóstico para la preservación de la extremidad y en ocasiones para la vida. Asimismo, se incluyen la gammagrafía ósea con tecnecio y con talio; la primera evidencia la presencia de lesiones malignas en otros huesos; anteriormente era

Figura 5–3. Resonancia magnética comparativa de ambos fémures en secuencia T1 en donde se observa un osteosarcoma osteoblástico localizado en el tercio distal (metafisiario) del fémur derecho en un niño de nueve años de edad.

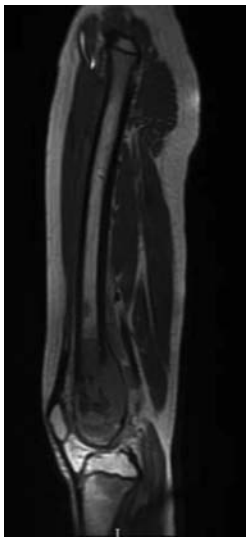


Figura 5–4. Corte sagital de una resonancia magnética que muestra un osteosarcoma de células pequeñas en el tercio distal (metafisiario) del fémur derecho de un paciente de nueve años de edad, y en donde se puede observar también una metástasis saltatoria por arriba del tumor primario metafisiario.

el estudio ideal para delimitar la extensión intramedular del primario y la existencia de metástasis saltatorias. El uso de talio se puede considerar como un estudio complementario a la resonancia magnética por imagen para definir la respuesta al tratamiento cuando la decisión es preservar la extremidad.

Estos estudios del tumor primario son esenciales antes de realizar cualquier procedimiento invasivo, ya que éste altera la imagen y dificulta el diagnóstico.

La angiografía es un estudio que tiene la limitación de que depende de un profesional experimentado, no tanto en la ejecución del procedimiento, sino en la interpretación de la imagen, obtenida por sustracción digital. En ésta se observan vasos de neoformación, incremento en la tinción tisular y retorno venoso temprano. Cuando la quimioterapia se administra por esta vía la imagen de la irrigación del tumor permite evaluar la respuesta al tratamiento, con sensibilidad y especificidad de más de 90%, en comparación con el estándar de oro, que es el estudio histopatológico.[18]

Los pulmones son el sitio más frecuente de lesiones metastásicas, por lo que es obligatorio tomar una radiografía de tórax posteroanterior y lateral, así como una tomografía computarizada de tórax de alta resolución (figura 5–5). Las falsas negativas comparando la radiografía con la tomografía son de más de 50%, pero ante la presencia de lesiones en el estudio simple podemos espaciar la tomografía pulmonar y disminuir ostensiblemente la radiación al paciente.

Figura 5–5. Tomografía computarizada de alta resolución mostrando metástasis pulmonares de un osteosarcoma condroblástico y osteoblástico.

TRATAMIENTO

El tratamiento del OS en pacientes menores de 10 años de edad debe ser integral e interdisciplinario, incluyendo las tres armas oncológicas, así como la psicología, la nutrición, la rehabilitación, la enfermería y el resto de las especialidades pediátricas, para lograr la destrucción del cáncer y la conservación de la integridad biológica, psicológica y social del niño.

Con respecto a las tres armas terapéuticas, que son en orden de importancia la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, debemos entender que su papel es lograr la remisión de la enfermedad con la mínima presencia de secuelas.

Cirugía

Su importancia inicia desde el procedimiento diagnóstico: la biopsia, la cual se sugiere hacer por medio de aguja de *tru–cut* y cerrada, para evitar contaminación del área; otros autores argumentan el beneficio de la biopsia a cielo abierto para asegurar el diagnóstico histopatológico.

El consenso general indica que dicho procedimiento debe ser realizado por el cirujano experto que someterá al paciente a la cirugía definitiva, ya sea para preservación de la extremidad o radical, que implica la amputación o desarticulación.[19]

La preservación de la extremidad nunca debe ser una obsesión y mucho menos en los niños menores de 10 años de edad, en quienes la decisión de preservar el miembro deberá ser normada por la calidad de vida del paciente, la funcionalidad y la supervivencia, tomando en cuenta también la morbilidad a la que será sometido

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con la prótesis expansible o telescopiable. No es más feliz el niño con preservación de la extremidad.

Quimioterapia

Se cuenta exclusivamente con cuatro fármacos contra el osteosarcoma: el cisplatino (CDDP), la doxorrubicina, el metotrexato y la ifosfamida, lo cual nos obliga a su administración efectiva y racional.[20]

El tratamiento se divide en dos fases, la de neoadyuvancia y la de adyuvancia.

La fase de neoadyuvancia consiste en administrar quimioterapia con el tumor primario aún presente, con dos objetivos fundamentales: evaluar la respuesta al tratamiento y preservar la extremidad, en ese estricto orden de importancia. Se evalúa la respuesta al tratamiento cada dos semanas, coincidiendo con la administración de cisplatino en infusión intraarterial o por vía intravenosa. Los parámetros de evaluación son el dolor, el cual deberá remitir antes del segundo ciclo de administración de CDDP, y la valoración mediante estudios de imagen.

Este periodo es vital para definir la sensibilidad del OS al tratamiento, favoreciendo así la supervivencia.[21]

El cisplatino es el agente quimioterapéutico con mayor acción contra el OS y al que con mayor facilidad desarrolla resistencia el OS.[22] La administración en dosis de 90 a 120 mg/m^2 de superficie corporal en infusión no mayor de seis horas y con una frecuencia de cada dos semanas ha demostrado su mejor forma de administración. La infusión en dosis mayores incrementa la toxicidad y su administración en goteo en 24 h disminuye su toxicidad, así como su efectividad citotóxica, ya que se inactiva después de las seis horas de infusión.[23]

Las principales limitaciones del cisplatino son la nefrotoxicidad y la emesis que provoca; quizá es el agente contra el cáncer que más náuseas y vómito provoca.[24]

La sobrehidratación y el aporte suplementario de calcio y magnesio son indispensables.

Su asociación a citoprotectores, como la amifostina, sólo ha incrementado la emesis y la mielosupresión, sin lograr disminuir la toxicidad renal y neurológica.[25]

La doxorrubicina tiene dos principales limitantes, la mielosupresión y la cardiotoxicidad. A pesar de que se ha demostrado que su infusión en más de seis horas no disminuye la cardiotoxicidad como secuela, este método sigue en uso. Algunos autores recomiendan la infusión en una hora y la posibilidad de fraccionarla en dos días.[26] La recomendación del uso de cardioprotectores aún es controversial.

El éxito de la neoadyuvancia ante OS está basado en la administración de estos dos fármacos principalmente, los cuales de manera individual tienen una acción citotóxica superior a 60%. La conducta es aprovechar la mínima mielosupresión que puede provocar el cisplatino, para poder administrarlo cada dos semanas, logrando de esta manera combatir la resistencia tumoral y asociarlo a la doxorrubicina, potenciando así la necrosis del tumor.

No se deben administrar más de cuatro ciclos de cisplatino antes de la cirugía definitiva, ya que esto favorece la resistencia y, por ende, el fracaso terapéutico.[27]

Con respecto a la doxorrubicina y sus limitaciones, que son la mielosupresión y la cardiotoxicidad por dosis acumulada, se puede fraccionar la dosis y administrarla en dos días en infusión no mayor de una hora; de esta manera la mielosupresión es mínima, se protege la cardiotoxicidad por dosis acumulada y se garantiza la frecuencia de administración de la quimioterapia.

La fase de adyuvancia se debe iniciar máximo 10 días después de realizada la cirugía definitiva. Desafortunadamente, en este momento no se cuenta todavía con el resultado histopatológico del porcentaje de tumor viable en la pieza resecada.[28]

Es necesario utilizar los marcadores de imagen para definir la respuesta y de esta manera poder iniciar el tratamiento en el momento oportuno. Se ha demostrado la correlación del factor predictor de respuesta de la angiografía con histopatología en 97% de los casos.[18,29]

Los fármacos útiles en esta fase del tratamiento son el metotrexato, la ifosfamida y la doxorrubicina, esta última limitada por la dosis tope acumulada.

La asociación de estos tres fármacos brinda la oportunidad de mantener la supervivencia en más de 70%. La administración estará regida fundamentalmente por la mielosupresión y el funcionamiento renal, y la capacidad de aclaramiento total de los tres medicamentos.

Se administran tres ciclos de la siguiente manera:

- Metotrexato en dosis de 12 g/m^2 SC más rescate con ácido folínico, administrado cada 7 a 10 días por cuatro ocasiones por cada ciclo.[30]
- Doxorrubicina en dosis de 75 mg/m^2 SC por dosis (fraccionada por día) en infusión de una hora. Se debe administrar después del cuarto ciclo de metotrexato una vez terminado el recate con ácido folínico hasta llegar a los 400 mg/m^2 SC de dosis acumulada total.
- Ifosfamida en dosis de 1.8 g/m^2 SC por día durante cinco días por tres ciclos, con terapia de rescate con mesna a 125%, en tres horas de infusión. Los dos fármacos se mezclan en la misma solución y se infunden.[31]

Cada ciclo se administra cada 21 días a partir de la infusión de doxorrubicina.

Se debe llevar a cabo un monitoreo previo a cada administración de quimioterapia, que incluya biometría hemática y pruebas de función renal, cardiaca y hepática, así como el monitoreo de la presencia de metástasis pulmonares mediante tomografía computarizada de alta resolución. El tratamiento por rehabilitación y psicología deberá continuar durante toda esta fase. Debido al largo tiempo de internamiento, es indispensable que el paciente ejecute un programa de ejercicio físico y mental dentro del área hospitalaria.[32]

REFERENCIAS

1. **Raymond AK, Ayala AG, Knuutila S:** Conventional osteosarcoma. En: Kleihues P, Sobin L, Fletcher C *et al.: WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone*. Lyon, IARC Press, 2002:264–270.
2. **Bacci G, Longhi A, Bertoni F, Bacchini P, Ruggeri P *et al.:*** Primary high–grade osteosarcoma: comparison between preadolescent and older patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:129–134.
3. **Rytting M, Pearson P, Raymond AK, Ayala A, Murray J *et al.:*** Osteosarcoma in preadolescent patients. *Clin Orthop Relat Res* 2000;373:39–50.
4. **Goldson E, Reynolds A:** Child development & behavior. En: Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR: *Current diagnosis & treatment.* McGraw–Hill, Lange, 2011: 64–103.
5. **Hartford CM, Wodowski KS, Rao BN, Khoury JD, Neel MD *et al.:*** Osteosarcoma among children aged 5 years or younger: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:43–47.
6. **Lee JA, Kim DH, Lim JS, Park KD, Song WS *et al.:*** The survival of osterosarcoma patients 10 years old or younger is not worse than the survival of older patients. A retrospective analysis. *Cancer Res Treat* 2007;39(4):160–164.
7. **Marina N, Gebhardt M, Teot L, Gorlick R:** Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist* 2004;9:422–441.
8. **Guillon M, Mary P, Brugiere L, Marec Béard P, Pacquement HD *et al.:*** Clinical characteristic and prognosis of osteosarcoma in young children; a retrospective series of 15 cases. *BMC Cancer* 2011;11:1–7.
9. **Rivera LR, León BB, Ruano AJ, Castellanos TA:** Osteosarcoma in children under three years of age. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:99–100.
10. **Worch J, Matthay KK, Neuhaus J, Goldsby R, DuBois SG:** osteosarcoma in children 5 years of age or younger at initial diagnosis. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(2):285–289.
11. **Cottevill SJ, Wright CM, Pearce MS *et al.:*** Stature of young people with malignant bone tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:59–63.
12. **Sandberg A, Bridge J:** Updates on the cytogenetics and molecular genetic of bone and soft tissue tumors: osteosarcoma and related tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;145:1–30.
13. **Finkel MP, Biskis BO, Jinkins PB:** Virus induction of osteosarcoma in mice. *Science* 1966;151:698–701.
14. **Jaffe N, Puri A, Gelderblom H:** Osteosarcoma: evolution of treatment paradigms. *Sarcoma* 2013:1–7.
15. **Huvos AG, Rosen G, Bretsky SS *et al.:*** Telangiectatic osteogenic sarcoma: a clinical pathological study of 124 patients. *Cancer* 1982;49:1679–1689.
16. **Gorlick R, Bielack S, Teot L, Meyer J, Randall L *et al.:*** Osteosarcoma: biology, diagnosis, treatment and remaining challenges. En: Pizzo PA, Poplack DG: *Principles and practice of pediatric oncology.* 6ª ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2011:1015–1044.
17. **Bacci G, Longhi A, Ferrari S *et al.:*** Prognostic significance of serum alkaline phosphatase in osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: recent experience at Rizzoli Institute. *Oncol Rep* 2002;9:171–172.
18. **Martínez AA, Guerrero AG:** Evaluación angiográfica de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en osteosarcoma. *Anal Radiol Mex* 2002;1(3):485–491.
19. **Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA:** The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:656–663.
20. **Chugh R, Schutze S:** Chemotherapy of bone and soft tissue sarcomas. En: Perry MC: *Perry's: the chemotherapy source book*. 5ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012:526–545.
21. **Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U, Kabisch H *et al.:*** Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS–82) with salvage chemotherapy based on histopathological tumor response. *J Clin Oncol* 1988;6:329–327.
22. **Bielack S, Erttmann R, Looft G:** Platinum disposition after intraarterial and intravenous infusion of cisplatinum for osteosarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;24:376–380.
23. **Adamson PC, Bagatell R, Balis FM, Blaney SM:** General principles of chemotherapy. En: Pizzo PA, Poplack DG: *Principles and practice of pediatric oncology.* 6ª ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2011:279–355.
24. **Jaffe N, Knapp J, Chuang VP:** Osteosarcoma intraarterial treatment of the primary tumor with cis–diamine dichloroplatinum II (CDP). Angiographic, pathologic and pharmacologic studies. *Cancer* 1983;51:402–407.
25. **Gallegos CS, Martínez AA, Mohar BA, Guerrero AG, Zapata TM *et al.:*** Toxicity prevention with amiphostine in pediatric osteosarcoma patients treated with cisplatinum and doxorubicin. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(6):403–408.
26. **Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, Simon R:** Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Nat Cancer I* 1991;83:1460–1470.
27. **Ensminger WD:** Intraarterial chemotherapy. En: Perry MC: *Perry's: the chemotherapy source book*. 5ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012:96–103.
28. **Fuchs N, Bielack SS, Epler D, Bieling P, Delling G *et al.*,** for The Co–operative Osteosarcoma Study Group COSS. *Ann Oncology* 1998;9:893–899.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

29. **Jaffe N, Gorlick R:** High–dose methotrexate in osteosarcoma: let the questions surcease–time for final acceptance. *J Clin Oncol* 2008;26:4365–4366.
30. **Crews KR, Liu T, Rodríguez GC:** High–dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. *Cancer* 2004;100;1724–1733.
31. **Harris MB, Cantor AB, Gorrin AM:** Treatment of osteosarcoma with ifosfamide; comparison of response in pediatric patients with recurrent disease *versus* previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:87–92.
32. **Martínez AA:** Osteosarcoma. En: Rivera LR: *El niño con cáncer: los padecimientos más comunes para el médico no especialista.* México, Editores de Textos Mexicanos, 2007: 137–153.

Capítulo 6

Osteosarcoma en el adolescente y en el adulto joven

Araceli Castellanos Toledo

INTRODUCCIÓN

El término osteosarcoma (OS) define a las neoplasias que comparten el hallazgo histológico de producción de osteoide asociado a células mesenquimales malignas. Los osteosarcomas son tumores malignos provenientes de estas células mesenquimales primitivas formadoras de hueso; por eso, típicamente ocurren en los huesos y rara vez surgen en los tejidos blandos. El OS es clasificado como una enfermedad huérfana, por su incidencia general de 0.2 a 3 casos por cada 100 000 personas al año, y de 0.8 a 11 casos por cada 100 000 personas al año en el grupo etario de 15 a 19 años.[1] A pesar de su rareza, el OS es el cáncer primario de hueso más frecuente en los adolescentes y adultos jóvenes en crecimiento, dándole ésta última característica su típica localización en la metáfisis de los huesos largos. El mayor pico de incidencia sucede entre las edades de 15 a 19 años.[2] El OS de alto grado es el más frecuente, constituyendo entre 80 y 90% de todos los OS, siendo el tipo convencional el más común. La mayoría de los pacientes (75 a 80%) se presentan con enfermedad localizada. Por lo general estos tumores son localmente agresivos y tienden a producir metástasis sistémicas tempranas; los pulmones son el órgano principalmente afectado.[3] En la era anterior a la quimioterapia, en la que la única modalidad de tratamiento para esta neoplasia era la intervención quirúrgica radical, aproximadamente 90% de los pacientes desarrollaban metástasis pulmonares entre los 6 y 36 meses después del diagnóstico y morían; esto hace presumir que la mayoría de los pacientes aparentemente no metastásicos realmente tienen enfermedad micrometastásica en el momento del diagnóstico.[2] En forma global —aunque en México esta cifra pudiera ser más alta—, alrededor de 20 a 25% de los pacientes se presentan con metástasis pulmonares visibles en el momento del diagnóstico y alrededor de 40% desarrollarán metástasis en un tiempo posterior. Con la implementación de la quimioterapia en el decenio de 1970 y con el entendimiento de la biología de este tumor en las últimas dos décadas se han logrado grandes avances en el tratamiento de esta enfermedad. La optimización de los esquemas de quimioterapia, el perfeccionamiento de tratamientos más eficaces, los avances en las técnicas quirúrgicas y los avances tecnológicos en los estudios de imagen han permitido que en la actualidad los pacientes con OS con tumores primarios de la extremidad y sin metástasis en el momento del diagnóstico sean curados hasta en 70% de los casos. Pero los resultados para el OS metastásico aún continúan siendo escasos. Menos de 30% de los pacientes que debutan con metástasis en el momento del diagnóstico sobrevivirán cinco años después del diagnóstico inicial.[4] El conocimiento del mecanismo biológico de las metástasis pulmonares todavía es limitado y en la actualidad la intensificación en los tratamientos no ha aumentado la supervivencia de estos pacientes ni de los que desarrollan enfermedad resistente o los que recaen, por lo que son urgentes nuevos planteamientos para bloquear las metástasis en esta enfermedad y mejorar el pronóstico.

La quimioterapia convencional ha sido esencial para mejorar la supervivencia de los pacientes con OS de alto grado, pero ha alcanzado una fase de meseta desde el decenio de 1980, y los esfuerzos para plantear un régimen de quimioterapia más efectiva han fallado para mejorar más estos resultados. La biología del OS aún continúa

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

como un desafío complejo, en el que una etiología desconocida, una alta inestabilidad genética en las células del OS, una amplia heterogeneidad histológica, la falta de biomarcadores, una alta agresividad local y un potencial rápidamente metastásico son preguntas esenciales aún pendientes de ser contestadas, así como la piedra angular para mejorar los porcentajes de supervivencia hasta ahora alcanzados en todos los pacientes con esta neoplasia.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Como grupo, los tumores óseos malignos son relativamente infrecuentes entre todos los tipos de cáncer, presentándose en aproximadamente 3% de todos los cánceres en la población de adolescentes y adultos jóvenes con un rango de edad de los 15 a los 29 años.[5] Las formas más comunes de tumores óseos malignos en este grupo son el OS y el sarcoma de Ewing (SE), con una incidencia de OS casi del doble de la del SE (4.8 *vs.* 2.8 por millón por año).[5,6] El tercer tumor óseo más común es el condrosarcoma, que afecta principalmente a los adultos mayores.[2,5]

El OS es el tumor maligno primario de hueso más frecuente en los niños, los adolescentes y los adultos jóvenes, aunque es considerado un cáncer relativamente poco común, debido a su incidencia. Acontece en 0.2% de todos los cánceres y entre 4 y 5% de todos los cancers en niños por debajo de los 14 años de edad, representando 8.9% de las muertes relacionadas con cáncer en los niños.[7,8] Ocurre en forma predominante durante la pubertad con un segundo pico en los adultos mayores. La tasa de incidencia anual se presenta sobre una media de 4.4 por millón en el grupo etario de 0 a 24 años, de 1.7 por millón en el grupo de 25 a 59 años de edad y de 4.2 por millón en los mayores de 60 años de edad.[9]

En la Unión Europea tiene una incidencia de 0.2 a 3 casos por cada 100 000 personas al año, la cual es más alta en los adolescentes (0.8 a 11 casos por cada 100 000 personas al año) de entre 15 y 19 años de edad, en quienes acontece en más de 10% de todos los tumores sólidos malignos.[2,10,11]

La incidencia global es de cinco casos por millón de personas al año.[7,12] El OS se presenta en aproximadamente 900 nuevos casos cada año en EUA, de los cuales entre 15 y 20% presentan metástasis pulmonares visibles en el momento del diagnóstico inicial.[2] Aproximadamente 400 de estos nuevos casos ocurren en individuos menores de 20 años de edad, con una tasa de incidencia similar internacionalmente; por lo menos 200 casos por año son diagnosticados en los adultos de 20 años de edad o mayores.[13] De acuerdo con la literatura internacional, representa la sexta causa de neoplasias malignas en pediatría.[14]

En la República Mexicana, hasta hace unos pocos años, ocupaba el quinto lugar de todos los padecimientos malignos en la población de 0 a 15 años de edad;[15,16] sin embargo, en los últimos años los tumores óseos, de los cuales el OS es el más frecuente, parecen ocupar el tercer lugar en frecuencia de presentación de todas las neoplasias malignas pediátricas, solamente sobrepasado por las leucemias agudas y los linfomas en general, desplazando al cuarto lugar a los tumores cerebrales.[17]

En EUA los tumores primarios de hueso se presentan en aproximadamente 5 a 10% de todos los nuevos tumores malignos pediátricos, con una incidencia de tumores malignos primarios de hueso en aproximadamente 5.6 casos por cada millón al año de niños blancos menores de 15 años de edad, y de OS en 4.6 por cada millón al año de niños blancos menores de 20 años de edad.[18,19]

En Inglaterra la tasa cruda de incidencia de tumores primarios de hueso es de 8.2 por millón, y la tasa cruda de mortalidad es de 4.6 por millón.[7,20]

La edad en el momento del diagnóstico de OS sigue una distribución bimodal.[7] El primer y más grande pico de incidencia ocurre en la segunda década de la vida, durante el repentino crecimiento del adolescente, a una media de edad de 16 años.[7,21,22] Este pico de incidencia se presenta ligeramente antes en las mujeres, debido a que presentan su mayor crecimiento en forma más temprana que los hombres, pero los hombres resultan más afectados por esta neoplasia que las mujeres, con una relación de 1.6:1. Por este mismo factor, el OS es extremadamente raro por debajo de los cinco años de edad, con una incidencia que declina rápidamente después de los 20 años de edad.[7]

Después de una baja incidencia en individuos de 25 a 59 años de edad la incidencia del OS se eleva otra vez en individuos por encima de los 60 años; es aquí donde sucede el segundo y más pequeño pico de incidencia, aunque algunos reportes señalan que se puede aproximar a la incidencia en el adolescente. Cuando el OS en los individuos de edad mayor es comparado con el de los adolescentes se encuentra una proporción más grande de tumores en sitios axiales, tumores de bajo grado, lesiones de superficie y presentaciones raras, como en sitios extraóseos. Estas diferencias en la presentación clínica pueden sugerir que la patogénesis subyacente de estas entidades no es independiente de las características epidemiológicas de la enfermedad de Paget y de la

exposición previa a radiación, ya que con frecuencia está relacionada con estas condiciones, las cuales son factores de riesgo únicos en los pacientes de mayor edad.[7]

En la población del Instituto Nacional de Pediatría (INP) el OS se presenta en 69% de los pacientes entre los 10 y los 15 años de edad, en 24% de los menores de 10 años y en 7% de los mayores de 15 años, con una media de presentación de 12 años (rango de 5 a 18 años de edad). En dicho hospital se documentó un caso excepcional de OS en un niño de año y medio de edad.[23]

En el ámbito mundial el sexo masculino es el más afectado por esta neoplasia; de acuerdo con los datos estadísticos, sucede con una frecuencia de 60.3% en los niños, en comparación con 39.7% en las niñas.[24]

ETIOLOGÍA, BIOLOGÍA Y ONCOGÉNESIS

El osteosarcoma es una neoplasia altamente maligna que se presenta preferentemente en las placas de crecimiento de los huesos largos de las extremidades, incluyendo el fémur distal, el húmero proximal, la tibia proximal, el peroné y el fémur proximal, en ese orden.[24] La mayor frecuencia de este tumor en la adolescencia está probablemente relacionada con el brote de crecimiento que el ser humano presenta en esta etapa de la vida. En la población del Instituto Nacional de Pediatría los pacientes con osteosarcoma son 20% más altos que su talla normal para la edad. Fraumeni sostiene un hallazgo que sugiere una relación entre el rápido crecimiento óseo y el desarrollo de este tumor.[25] Primero, los pacientes con osteosarcoma son más altos que su percentil normal por edad, con un supuesto riesgo similar de desarrollar osteosarcoma, como sucede en los perros de raza alta. Segundo, los osteosarcomas ocurren a una edad más temprana en las niñas, en quienes el brote de crecimiento sucede primero que en los niños. Tercero, el osteosarcoma tiene predilección por las metáfisis de los huesos, lugar donde sucede el más rápido crecimiento de los huesos durante la adolescencia. Parece ser que los tumores del húmero tienden a ocurrir en edades más jóvenes que aquellos que se desarrollan en el fémur y la tibia, ya que el húmero es el hueso con el pico de crecimiento más temprano.[21]

El OS parece ocurrir con mayor frecuencia en los sitios donde se presenta el aumento más grande en longitud y tamaño del hueso. Se ha demostrado que la expresión local de la hormona de crecimiento derivada de la pituitaria (GH, por sus siglas en inglés) en el esqueleto canino tiene relación con la aparición del osteosarcoma espontáneo.[26] Por medio de RT–PCR se demostró la expresión de GH mRNA en las metáfisis de 25% de los especímenes de osteosarcomas caninos, pero no pudo ser demostrada en la mayoría de las terminaciones epifisiarias del cartílago de crecimiento. La expresión de GH mRNA en áreas predominantemente activas formadoras de osteoide se asoció con la presencia de GH inmunorreactiva en osteoblastos, lo cual sugiere que la GH producida localmente está involucrada en la formación de osteoide y puede desempeñar un papel en el crecimiento de neoplasias óseas caninas.

Algunas otras observaciones señalan que el osteosarcoma es muy raro en razas de talla baja; por ejemplo, no se ha reportado ningún caso en los aborígenes pigmeos, pero sí en aquellos con talla alta, como los watussi del continente africano. Esta misma evidencia también se sigue sustentando en las especies caninas; por ejemplo, no se ha descrito el desarrollo de este tumor en razas pequeñas, como el chihuahueño, el pekinés, etc., pero sí en razas como doberman, gran danés y San Bernardo, entre otras, en los que se ha descrito que esta diferencia es de hasta 185 veces más.[27]

El trauma no es un factor de riesgo ni un factor condicionante para el desarrollo de OS. La radioterapia sí lo es.[28] La exposición a la radiación es un factor de riesgo exógeno probado para el desarrollo de OS, por lo general, administrado como tratamiento de otras neoplasias malignas. El cáncer inducido por radiación representa una entidad patológica única entre las neoplasias, en el que el depósito del contenido de energía es el responsable del desarrollo de alteraciones directas (mutaciones génicas) e indirectas (inestabilidad inducida) del genoma celular, aunque los tumores inducidos por radiación en el ser humano y los animales de experimentación parecen ser, desde los puntos de vista fisiológicos y genéticos, indistinguibles de su contraparte esporádica, sugiriendo que la etiología de estos dos tipos de tumores está estrechamente relacionada. Las alteraciones genéticas inducidas por radiación en el osteosarcoma del ratón indican la existencia de un conjunto de cambios genéticos comunes con el osteosarcoma esporádico humano.[29] El OS inducido por radioterapia ocupa hasta 3% de todos los osteosarcomas y se desarrolla en áreas previamente radiadas, principalmente cuando se rebasan los 5 000 cGy. El intervalo entre la radiación y la producción de un osteosarcoma es muy amplio, pues va de 4 a 40 años, con una media de 12 años, aunque algunas publicaciones reportan un intervalo de 10 a 20 años.[7,28] En los últimos 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría se han registrado siete casos de pacientes pediátricos que desa-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

rrollaron un OS inducido por radiación como segunda neoplasia dentro de una media de ocho años; cuatro pacientes tuvieron un diagnóstico primario de sarcoma de Ewing, dos de retinoblastoma y uno de rabdomiosarcoma. Es posible que otros factores coadyuven con la radioterapia en forma concomitante para potenciar e inducir el desarrollo de OS, como es el uso intravenoso de radioisótopos y antineoplásicos alquilantes. Otros, como los antracíclicos, parecen contribuir acortando el intervalo entre la radiación y el desarrollo de esta neoplasia.

Otros factores ambientales involucran una génesis viral en el desarrollo del OS. Se han reportado pacientes con este tumor que poseen anticuerpos específicos contra sarcoma y la presencia de linfocitos citotóxicos, así como la existencia de estos dos hallazgos en sus familiares.[30,31] Los reportes más recientes involucran un vector adenoviral expresado en el gen *p53* canino (AxCA–cp53), que inhibe el crecimiento celular por medio de la detención del ciclo celular y la apoptosis en el osteosarcoma canino y en líneas celulares caninas de adenocarcinoma mamario carente del gen *p53* funcional, sugiriendo que AxCA–cp53 puede ser usado directamente sobre el gen *p53* en el tratamiento del OS canino.[32] Algunos adenovirus recombinantes han sido usados también como vectores competentes en un amplio espectro de terapias génicas contra el cáncer. Muchos osteosarcomas y diferentes neoplasias musculosqueléticas parecen expresar altos niveles de receptores de adenovirus y del virus coxsackie, con efectos antiproliferativos sobre el gen supresor *p53,* sugiriendo que estos hallazgos pueden ser adecuados para ser tomados en cuenta en el tratamiento de estos tumores.[33] Algunas otras investigaciones sugieren que algunas células de sarcomas osteogénicos son altamente susceptibles a la entrega de genes mediados por baculovirus y que un vector derivado de baculovirus puede ser un vehículo eficiente de entrega de genes dentro de las células del sarcoma osteogénico humano.[34]

Varios estudios de seguimiento a largo plazo señalan en pacientes con VIH/SIDA, un aumento del riesgo de desarrollo de múltiples neoplasias malignas características de la población general no infectada con VIH.[35] Como parte del espectro de manifestaciones relacionadas con la inmunosupresión causada por la infección por VIH, los tumores malignos asociados incluyen el sarcoma de Kaposi, los linfomas no Hodgkin y el cáncer cervical. Pero rara vez estos estudios de seguimiento a largo plazo mencionan la ocurrencia de tumores óseos y de tejidos blandos en esta población de pacientes; más aún, fallan en la descripción de las características clínicas e histológicas de estos mismos. La asociación entre tumores malignos mesenquimatosos e infección por VIH no se ha establecido claramente; a pesar de que varios estudios identifican la ocurrencia de tumores óseos y de tejidos blandos en pacientes VIH positivos, la relación con OS aún no es segura. En un estudio retrospectivo realizado en Sudáfrica se documentó que 62.5% de los pacientes entre 30 y 60 años de edad con biopsia confirmada para OS fueron VIH positivos, sugiriendo una tendencia de incidencia aumentada de OS en pacientes con VIH, principalmente en los que cursan con una infección avanzada con cuentas de CD4 menores de 350 células/mm^3. Sin embargo, las bases inmunitarias del desarrollo de cáncer en los individuos infectados por VIH todavía no están completamente entendidas, por lo que las investigaciones futuras serán necesarias para establecer la posibilidad de que el OS por sí mismo es capaz de disminuir aún más la competencia inmunitaria de los pacientes con VIH o si el OS tiende a ocurrir en los pacientes VIH positivos con inmunodeficiencia avanzada. La ocurrencia en estos pacientes de OS superficial de alto grado y el desarrollo de OS de alto grado sobre lesiones benignas preexistentes fue de particular interés. En este estudio no hubo diferencias significativas en términos de datos demográficos entre VIH positivos y negativos.[35]

Ciertas condiciones genéticas (que son abordadas más ampliamente en los capítulos que tratan de epidemiología y biología, y del osteosarcoma secundario) se han asociado con OS, como el síndrome de Li–Fraumeni, el síndrome de Rothmund–Thomson y el retinoblastoma hereditario, los cuales son causados por mutaciones constitucionales en el *TP53* (localizado en el cromosoma 17p), el *RECQL4* y el gen *RB1* (en el brazo largo del cromosoma 13 [13q14]), respectivamente.[5,7] La frecuencia de mutaciones de *TP53* van de 40 a 60% en el OS esporádico, y más o menos 70% de los casos de OS contienen una alteración genética del *RB*. En contraste, las mutaciones de *RECQL4* no son observadas en el OS esporádico.[5,36,37] A diferencia de muchos otros sarcomas pediátricos, no hay translocaciones cromosómicas características en el OS; de hecho, lo que caracteriza a este tumor son los frecuentes defectos cromosómicos numéricos y estructurales.[38]

El síndrome de predisposición familiar a enfermedad neoplásica, descrito primero por Frederick Li y Joseph Fraumeni en 1969, transmite un riesgo aproximado de 20% para desarrollar tumores en la edad pediátrica, un riesgo de 50% para desarrollar cáncer alrededor de los 40 años de edad y un riesgo de 90% para desarrollarlo a la edad de 65 años. Está asociado con un espectro de tumores, que incluyen carcinoma de mama premenopáusico, leucemias, tumores cerebrales y adrenocorti-

cales, y sarcomas de hueso y de tejidos blandos. El defecto genético en esta condición es una mutación familiar en el gen supresor de tumor TP53, el cual está perdido o inactivado en un gran número de tumores malignos y es el gen que con más frecuencia resulta alterado en los tumores humanos. El producto de este gen es la proteína p53, la cual ha sido conceptualizada como "el guardián del genoma", por su función de control después del daño del DNA, permitiendo su reparación o bien la apoptosis.[7]

Las mutaciones en la familia de genes *RecQ* incluyen los síndromes de Werner, Bloom y Rothmund–Thomson, los cuales constituyen una familia relacionada de síndromes de progeria y procáncer, y están asociados con defectos en los genes *WRN, BLM* y *RECQL4,* respectivamente.[7] Todos estos síndromes tienen un papel importante en la inducción eficiente en la respuesta al daño del DNA, además de que los tres son desórdenes autosómicos recesivos relacionados con el OS. El síndrome de Werner es un desorden raro causado por una mutación genética en el gen *WRN* y asociado con una predisposición al cáncer y envejecimiento prematuro (progeria), caracterizado por la aparición temprana de aterosclerosis, diabetes mellitus tipo 2, cataratas, osteoporosis, encanecimiento y pérdida del pelo en forma prematura. Los cánceres en este síndrome son frecuentes en la juventud y generalmente son de origen mesenquimal.[39] El síndrome de Bloom es un desorden caracterizado por inestabilidad genómica y una alta incidencia de cáncer a edad joven, que está asociado con talla baja, infertilidad masculina, dermatitis solar y susceptibilidad a infecciones y diabetes. El defecto genético principal es una mutación en el gen *BLM*.[40] El síndrome de Rothmund–Thomson es causado por una mutación en el gen *RECQL4,* caracterizado por talla baja, cataratas, poiquilodermia, cabello escaso, anormalidades esqueléticas y un riesgo aumentado de desarrollar cáncer, particularmente OS.[41]

Otra situación muy importante es el osteosarcoma secundario a un retinoblastoma bilateral, el cual está asociado a una alteración de la banda q14 del cromosoma 13. Se ha propuesto la hipótesis de la oncogénesis a través del doble golpe o pérdida de heterocigosidad para explicar la forma hereditaria del retinoblastoma, en la cual los individuos afectados heredan un alelo defectuoso del gen *RB* (el primer golpe) y subsecuentemente, durante el desarrollo fetal, el segundo alelo normal sufre una mutación (el segundo golpe). El niño, entonces, nace con mutaciones de ambos genes *RB* y, en consecuencia con un riesgo alto de desarrollar cáncer. Estas mutaciones del *RB* también están fuertemente relacionadas con OS. La alteración en el 13q14 muestra una susceptibilidad del *locus* del gen *RB* que, al inactivarse por hiperfosforilación, demuestra una capacidad de proliferación incrementada sin altos niveles de apoptosis, condicionando en la matriz ósea la producción de un OS. Los sobrevivientes de retinoblastoma tienen un riesgo alto de desarrollar esta neoplasia, no sólo a causa de una susceptibilidad genética, sino también como un efecto tardío del tratamiento, que incluye la radioterapia.[7,42,43]

Los factores de riesgo para desarrollar OS secundario también incluyen la enfermedad de Paget (que será abordada con amplitud en el capítulo de osteosarcoma secundario), una osteítis deformante con alteraciones genéticas en los cromosomas 18q22, 5q35 y 8q24, que caracterizan respectivamente a sus variantes, y resulta de una reabsorción ósea aumentada de tipo osteoclástico que afecta a entre 2 y 3% de la población mayor de 60 años de edad. Aunque la enfermedad de Paget con frecuencia es asintomática, puede cursar con dolor, deformidad, fractura patológica, síndrome de compresión nerviosa y osteoartritis. El desarrollo de un sarcoma dentro de uno de los huesos afectados por la enfermedad es raro, presentándose en aproximadamente 1% de los pacientes con enfermedad de Paget. Hasta 2% de estos pacientes desarrollarán OS, frecuencia que no está necesariamente relacionada con la extensión del compromiso del esqueleto por la enfermedad misma. Desde el punto de vista histológico, los osteosarcomas de estos pacientes son indistinguibles del OS convencional, aunque el compromiso óseo múltiple es frecuente. El pronóstico del OS desarrollado en el escenario de la enfermedad de Paget es malo. Las metástasis en el momento del diagnóstico son frecuentes y los pacientes en este grupo de edad muchas veces son incapaces de tolerar la quimioterapia; sólo 14% sobreviven 2.5 años.[7]

A pesar del alto riesgo probado que la radioterapia, las condiciones genéticas y la enfermedad de Paget tienen para explicar la génesis del OS, hasta ahora ésta sólo ha explicado la relación directa que existe con el desarrollo del OS secundario; hoy en día se puede decir que la etiología del OS esporádico sigue siendo desconocida. Aún más, la célula exacta de donde se origina el OS todavía no ha sido identificada, pero existe evidencia reciente que sugiere que puede ser una célula madre mesenquimal.[44] Las recientes investigaciones citogenéticas se han enfocado en investigar el origen de esta neoplasia y en explicar su comportamiento biológico.

Los recientes progresos en las técnicas moleculares y de citogenética han llevado a avances notables en el diagnóstico molecular de los sarcomas malignos del hueso y de los tejidos blandos. Los resultados de estas investigaciones han llevado a incrementar la importan-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cia del diagnóstico molecular tanto como la del diagnóstico morfológico. Los estudios de citogenética convencional y la hibridación genómica comparativa han refrendado que los osteosarcomas están caracterizados por complejas alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales, y la amplificación de genes.

Un número de revisiones recientes se han centrado en esta complejidad genética del OS, subrayando la incapacidad de usar las numerosas anormalidades presentes en estos tumores para propósitos de diagnóstico y pronóstico. Estas investigaciones han destacado también la incapacidad para identificar una lesión precursora y quizá también para identificar la célula de origen. A pesar de estas limitaciones, se han logrado progresos a través del uso de características epidemiológicas, caracterizaciones moleculares y genómicas de muestras disponibles del tumor, consideración de los síndromes humanos de predisposición y estudio del OS en modelos animales. En un consenso de todos estos estudios se sugiere que *p53* y la vía de la desregulación del gen *RB* son centrales en la formación del OS en humanos y en modelos animales. Sin embargo, aún es poco clara la manera en que *p53* y las alteraciones en la vía del *RB* están ligadas al desarrollo inicial o la progresión del OS.[44]

Una lista extensa de anormalidades genéticas y de exposiciones ambientales, con ejemplos que incluyen la sobreexpresión de *fos* y la exposición a la radiación, se han asociado con el desarrollo de OS en modelos de laboratorio y en humanos. De forma interesante, un solo evento genético recurrente no parece definir este cáncer. Un planteamiento que unifica estos múltiples factores de riesgo genético con los datos de las asociaciones epidemiológicas incluye la agrupación de genes o familias de genes dentro de dos categorías: aquellos que conducen a la proliferación (crecimiento) y aquellos asociados con una inhabilidad para reparar el DNA dañado con pérdida asociada del control regulatorio del ciclo celular; en otras palabras, todas las alteraciones genéticas y epidemiológicas asociadas con OS están relacionadas entre sí, con el crecimiento o proliferación, y con el control regulatorio del ciclo celular o daño del DNA.

Las asociaciones epidemiológicas que están relacionadas con el crecimiento y la proliferación incluyen la asociación con una estatura más grande, el pico de incidencia en la segunda década de la vida, el pico de incidencia más temprano en las mujeres (quienes tienen un brote de crecimiento puberal más temprano) y la enfermedad de Paget. Las asociaciones epidemiológicas que están relacionadas con el daño del DNA y la inhabilidad para el control regulado del ciclo celular son la exposición a la radiación, el retinoblastoma hereditario (relacionadas con la genética del *RB),* el síndrome de Li–Fraumeni (relacionadas con la genética del *p53),* el síndrome de Rothmund–Thomson (relacionadas con la genética del *RECQL4)* y el síndrome de Werner (relacionadas con la genética de *WRN).*[44]

Las asociaciones genéticas que están asociadas al crecimiento y la proliferación incluyen la ocurrencia selectiva en caninos de raza alta, la exposición a la hormona paratiroidea, la expresión de *MET*/*HGF, EGFR*/*EGF, HER–2, Erb–4, MAPK, IGF–1R*/*IGF, BMP, WNT,* betacatenina, *VEGFR*/*VEGF, PDGFR*/*PDGF* y *TGFR*/*TGF.* Las asociaciones genéticas que están relacionadas con el daño del DNA y la inhabilidad para el control regulado del ciclo celular incluyen los síndromes de Rothmund–Thomson y de Werner, otros mediadores de la función de *p53* (amplificación de *MDM2,* deleción del *INK4,* amplificación del *COPS3),* otros mediadores de la función del *Rb* (deleción del *INK4,* amplificación del *CDK4), MYC, FOS* y *SV40.*[44] Ya que tanto el crecimiento como la pérdida del control regulatorio son propiedades intrínsecas de todos los cánceres, no es de sorprender que la mayoría de las características del OS puedan estar categorizadas de esta manera. En efecto, cuando se revisa la lista de las anormalidades genéticas asociadas queda claro que la mayoría de los oncogenes alterados y los genes supresores de tumor relacionados con OS son también comunes en la mayoría de los tumores malignos prevalentes. Una evaluación de este mismo resultado indica que no se ha encontrado una desregulación genética distintiva y específica del OS, lo cual sugiere que la causa primaria subyacente del OS es un defecto en uno de estos procesos básicos: proliferación y reparación celular.[44]

El osteosarcoma surge de una célula mesenquimal que tiene o puede adquirir la capacidad de producir osteoide. Las células de este tipo existen en múltiples compartimentos e incluyen poblaciones celulares adherentes en la médula ósea del espacio intramedular de los huesos, generalmente referidas como células tallo mesenquimales, que también incluyen los osteoblastos, los cuales están concentrados a lo largo de las superficies endosteal y periosteal del hueso, y se encuentran involucrados en la remodelación y la reparación de las fracturas.[44–46] Los osteosarcomas de alto grado se originan con más frecuencia en el espacio intramedular. Los osteosarcomas intramedulares de bajo grado rara vez son vistos.[47] En forma similar, los OS de superficie, los cuales se presume que surgen de células en el periostio, pueden ocurrir en varios subtipos histológicos, que incluyen lesiones parosteales (que son osteosarcomas de bajo grado), osteosarcomas superficiales de alto grado y osteosarcomas periosteales (que son de grado intermedio).[48] Hay poco conocimiento acerca de la biología

comparativa de estas lesiones distintivas, así como de las lesiones que surgen en los huesos axiales (las cuales se forman a través de osificación intramembranosa), que no han sido comparadas de manera comprensiva con tumores que surgen en los sitios apendiculares. Aunque los OS se derivan del hueso (un hallazgo probablemente crítico), no está claro si el compartimento celular del cual surge el tumor influye en su desarrollo y progresión, y tampoco es claro cómo lo hace. Inclusive, la célula de origen del OS ha sido sujeto de extensas discusiones recientes, ya que un número de recientes revisiones han cambiado la creencia histórica de que el OS se deriva de los osteoblastos.

Los datos recientes proveen el argumento de que la presencia de distintas formas histológicas de OS es el resultado del potencial tumoral retenido de diferenciación pluripotencial.[45,49] Sin embargo, los subtipos histológicos del OS no parecen influir el comportamiento clínico de la enfermedad. Las disrupciones dirigidas de *p53* y *Rb* provocadas simultáneamente en una célula preosteoblástica de ratones llevaron al desarrollo de OS, sugiriendo que la célula de origen es este preosteoblasto; sin embargo, se apreció que el tumor originado en este sistema modelo expresó marcadores de un linaje más primitivo que los preosteoblastos.[50,51] Aunque estos marcadores pueden ser adquiridos en el proceso de la transformación, también se ha sugerido que una rara célula precursora que expresa marcadores tanto de la célula tallo mesenquimal como de los preosteoblastos puede ser la célula de origen.[51] Por otro lado, la disrupción dirigida de *p53* y *Rb* en las células mesenquimales del miembro murino en crecimiento también desarrolló sarcomas.[52] Otra evidencia señala que las células tallo mesenquimales pasadas en serie sufrirán una rara transformación espontánea que resulta en un tumor parecido al OS, sugiriendo que estas células son las células de origen.[53,54] Con los datos hasta ahora disponibles no es posible definir si el OS se deriva de células tallo mesenquimales o de un progenitor más diferenciado.

La rareza del OS puede estar relacionada con una pequeña población de células capaces de producir este cáncer. En forma alternativa, los eventos que ocurren en el momento del máximo crecimiento longitudinal del hueso pueden ser necesarios para desarrollar el OS, lo cual puede estar restringiendo su formación. Estos eventos pueden estar relacionados con aberraciones en el programa de diferenciación necesario para la osificación y el crecimiento longitudinal del hueso, o pueden estar asociados a la necesidad de una señal externa iniciadora de la proliferación celular. Estos eventos pueden disparar la proliferación de una célula mutada o puede ser la proliferación la que conduce al evento de mutación inicial. Un análisis paralelo de la célula tallo mesenquimal transformada que resulta en OS sugiere aneuploidización, translocaciones y pérdida homocigota de las regiones de *Cdkn2* como los principales mediadores de la transformación maligna.[53] Este mismo análisis sugiere que la subregulación de la señalización de *Wnt* tiene un papel importante en la patogénesis del OS.

En la última década varias vías de señalización han sido ligadas a la tumorigénesis en el OS. Las vías de señalización de *Wnt* y *Notch* han sido las más estudiadas.[5] El análisis de expresión genética realizado en muestras de OS y en estudios preclínicos mostró la relevancia y la complejidad de la vía de señalización del *Wnt* en el desarrollo del OS y de las metástasis.[55,56] En forma similar, la activación aberrante de la vía de señalización del *Notch* se ha asociado con el aumento de la invasión y del potencial metastásico en OS.[57,58] La activación de *Wnt* a través de un inhibidor *GSK3–beta* en líneas celulares de OS inhibe la proliferación y parece promover la diferenciación osteogénica, pero su subregulación parece aumentar la invasión y la mortalidad, con el subsecuente aumento de metástasis pulmonares y disminución de la supervivencia.[59] No está claro si es la sobrerregulación o la subregulación de *Wnt* lo que promueve la formación y el comportamiento maligno del OS, ya que se observó que en pacientes con OS con altos niveles séricos de *Dkk–1,* un inhibidor secretado de la vía del *Wnt,* éste fue coexpresado por células de OS en rápida proliferación.

Recientemente se han descrito otras vías de la señalización celular y de los factores de crecimiento asociados que también desempeñan un papel en la tumorigénesis del OS.[2,8,44] Partiendo de la base de que el OS preferentemente se desarrolla en los platos de crecimiento de los huesos en más rápido crecimiento, un factor clave en la patogénesis del OS es la sobreactivación de las vías de señalización de la transducción por varios factores de crecimiento, como el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF), el factor de crecimiento en transformación (TGF) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). Los estudios previos indican que *IGF–I, IGF–II* y sus receptores son de vital importancia para el crecimiento maligno del OS. La alta expresión en los niveles de TGF–beta–1 en muestras de OS se ha asociado con un pronóstico pobre, mientras que la inhibición de la señalización de TGF–beta bloquea severamente la proliferación de las células de OS. Se ha demostrado que el CTGF ejerce su efecto protumorigénico sobre las células del OS por la vía de la señalización de la integrina. Las integrinas, una familia de receptores de adhesión celular que pueden activar múltiples vías de señalización de la transducción, desempe-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ñan un papel clave en la supervivencia de las células del tumor en ambientes independientes; de hecho, esta vía molecular es una de las que en forma directa contribuyen a la evasión del proceso llamado anoikis, un proceso que se da después de que las células del tumor emigran de su sitio primario y entran en el torrente sanguíneo, en donde la ausencia de adhesión e interacción entre células puede disparar específicamente la apoptosis celular. Varios estudios indican una correlación entre la expresión de integrina y las metástasis del OS. Por otro lado, el receptor del factor de crecimiento del hepatocito, el oncogén *c–MET,* identificado y descrito en estudios *in vitro* e *in vivo,* demostró su papel en la progresión de este cáncer y en especial de las metástasis. Su expresión se ha demostrado en sarcomas primarios y en nódulos metastásicos pulmonares. Es probable que varios de los procesos metastásicos estén ligados a la vía de la señalización del *c–MET,* incluyendo la motilidad, la invasión, la proliferación y la sobrevida celular. La inhibición de *c–MET* ha sido efectiva para suprimir el fenotipo metastásico en células de OS y en modelos preclínicos. Otros factores que contribuyen a la progresión en OS incluyen *CYr61;* la manipulación genética de sus niveles de expresión en células de OS influye en forma concomitante a la invasión celular y a la migración *in vitro* y el potencial metastásico *in vivo.* Otros, como la elevada expresión de los protooncogenes *c–myc* y *c–fos* detectada en la mayoría de los OS, están asociados a un mal pronóstico. La expresión forzada de *c–myc* en las células estromales de la médula ósea, derivadas de Ink4a/Arf murino, lleva a la génesis del OS; la coexpresión de *c–fos* y *c–jun* aumenta la formación de OS en el ratón transgénico. El activador de la proteína–1 (AP–1) es un complejo del factor de transcripción heterodimérico compuesto de *c–jun* y *c–fos;* su actividad está asociada con la patogénesis y la progresión del OS. Entre los factores de crecimiento asociados a la angiogénesis se ha demostrado que el factor de crecimiento endotelial vascular *(VEGF)* está amplificado en el OS humano; su expresión elevada en OS ha sido asociada con el desarrollo de metástasis pulmonares, en comparación con los pacientes con tumores negativos a la expresión de *VEGF* (82 *vs.* 10%, respectivamente). Los pacientes con OS *VEGF* positivos han demostrado tener tasas de supervivencia global y libre de enfermedad significativamente peores. La vía de señalización del *mTOR* se conecta con muchos receptores de los factores de crecimiento a través de intermediarios, incluyendo *AKT* y *MAPK.* Como resultado, *mTOR* es capaz de convertir las señales que detectan el estado nutricional y de estrés de las células. Mucho del conocimiento de *mTOR* está conectado al cáncer, incluyendo *c–myc, VEGFR, HIF* y *TGF–B.* Su relevancia en OS es apoyada también por su importancia en la célula tallo mesenquimal. Por último, la interleucina 6, una citocina multipotente, también ha sido implicada en la progresión de múltiples tumores malignos humanos, incluido el OS.

En fechas recientes se ha encontrado que los microRNAs *(miRNAs* o *miRs),* RNAs no codificados que participan en la regulación postranscripcional de genes y expresión de proteínas, regulan el ciclo celular (familia de los *miR–34),* la formación de metástasis *(miR–21* y *miR–143)* y la quimiorresistencia *(miR–140* y *miR–215)* en el OS.[5]

Se sabe que el gen *p53* es un supresor crítico de tumor que es inactivado en una mayoría de los tumores malignos. El papel central del *p53* se da en respuesta a situaciones de estrés como el daño del DNA, la hipoxia y la activación de oncogenes, bajo una alta frecuencia de selección negativa durante la transformación tumorigénica. Las mutaciones en *p53* trastornan la respuesta controlada al daño del DNA y resultan en el potencial para la inestabilidad del genoma. Consistente con esto, las células con *p53* mutado han demostrado que acumulan alteraciones genómicas en cultivos celulares, modelos murinos y algunos tumores humanos. Al igual que en algunos otros tumores humanos primarios, la mutación de *p53* se correlaciona significativamente con la presencia de niveles altos de inestabilidad genómica en osteosarcomas. En forma sorprendente, los osteosarcomas portan una amplificación del oncogén *HDM2,* el cual inhibe las propiedades supresoras de tumor del *p53,* sin demostrar altos niveles de inestabilidad genómica.[60] Estos resultados demuestran que la inactivación de *p53* en osteosarcomas, sea directamente por mutación o de forma indirecta por la amplificación de *HDM2,* puede tener una diferente consecuencia celular con respecto a la estabilidad del genoma. La inactivación del gen *p53* parece ser central e importante en la producción del OS; inclusive se ha visto que 40% de los pacientes con este tumor presentan mutación en este gen.[61,62]

La amplificación de la región *17p11.2* (aproximadamente p12), incluyendo *PMP22, TOP3A* y *MAPK7,* se ha documentado en 13 a 29% de los osteosarcomas de alto grado, sugiriendo la presencia de un oncogén u oncogenes que pueden contribuir a su desarrollo.[63] Otros estudios citogenéticos convencionales han demostrado que los osteosarcomas con frecuencia son altamente aneuploides, con un gran número de alteraciones cromosómicas estructurales y numéricas compuestas por cambios gruesos en la ploidía.[64] Esta inestabilidad cariotípica intrínseca lleva a una diversidad de rearreglos y a la adquisición de rearreglos cromosómicos compuestos, con una alta frecuencia de alteraciones que llevan a la ga-

nancia de *8q23–24* y *17p11–13,* y rearreglos del *20q.* Estos hallazgos sugieren que un mapeo específico de secuencias de estas regiones cromosómicas, así como de otras que muestran pérdida de heterocigosidad y cariotipos complejos con aberraciones cromosómicas estructurales y numéricas que llevan a una alta inestabilidad genómica en OS, incluyendo las amplificaciones de 1p35,1q23.1–1q21.1, 6p22.1–6p21.31 y 19p13.11–19p13.2, y las deleciones de 5q12.3–5q13.2, 5q14.3–5q22.2 y 13q13.2–13p14.3, demostrarían su influencia en el desarrollo y la progresión de este tumor.[8,38,64,65]

Fuera de las asociaciones genéticas, moleculares y epidemiológicas que hemos descrito, las cuales han probado tener una influencia directa en el desarrollo y el comportamiento del OS, existen otras condiciones clínicas esporádicas que pueden tener una relación con el desarrollo y el comportamiento de este tumor, como son algunas lesiones óseas benignas: osteocondroma solitario y múltiple, enfermedad de Ollier (encondromatosis), exostosis múltiple hereditaria y displasia fibrosa.[66] Algunas otras condiciones benignas también se han mencionado como factores de predisposición: osteomielitis crónica, sitios de infartos óseos y sitios de implantes metálicos, pero hasta hoy en día no han sido fuertemente sustentadas.[21]

El quiste óseo aneurismático (QOA), un tumor benigno intraóseo que representa de 1 a 2% de todos los tumores óseos primarios, también ha sido relacionado con el desarrollo de algunas variedades de OS.[67] Ocurre en individuos menores de 20 años de edad, con afección de los huesos largos principalmente en 50% de los casos. Desde el punto de vista histológico, son lesiones vasculares con espacios llenos de sangre, septos compuestos de fibroblastos, células gigantes tipo osteoclastos, histiocitos y trabéculas de hueso osteoide y lamelar. Su etiología es incierta, aunque los hallazgos citogenéticos sugieren que algunos son verdaderas neoplasias, por la demostración de translocaciones cromosómicas clonales de la banda *17p13,* que ponen al oncogén *USP6* bajo la influencia reguladora de la gran actividad promotora de *CDH11,* lo que puede llevarlo a una transformación maligna.[68] Aunque la mayoría de estas transformaciones parecen ser inducidas por radiación, aproximadamente 70% ocurren de forma primaria.[69] El escenario más común de la transformación maligna de estos tumores es el desarrollo de un sarcoma en un sitio previamente radiado. Sólo un pequeño número de casos de transformación maligna sin radiación previa han sido reportados. Las neoplasias malignas que se ha reportado que están relacionadas con un QOA son el OS telangiectásico, el OS pleomórfico, el OS superficial de alto grado y el histiocitoma fibroso maligno.[67,70,71] La autora también documentó un caso en una niña de ocho años de edad que desarrolló un OS telangiectásico en el sitio de un QOA siete meses después de que éste había sido tratado con curetajes quirúrgicos e injerto óseo, en el que se reportó la expresión de *Ki67* (un marcador de proliferación) en 50% y de *p53* en 20%.[67] Pero aún no queda claro si estas neoplasias malignas se presentan como una lesión en coexistencia simultánea con un QOA, o si en ocasiones son difíciles de distinguirlas del QOA, como es el caso en particular del OS telangiectásico, o si en realidad son lesiones que se desarrollan a partir de la transformación maligna de este mismo.[7,72,73] Es muy importante que en todos los casos de QOA las muestras obtenidas en las cirugías realizadas sean revisadas histológicamente en forma muy minuciosa e intencionada en busca de la presencia de una neoplasia maligna entre el tejido, además de la investigación de marcadores de proliferación y de las alteraciones genéticas específicas que pueden alertar acerca de la presencia o del riesgo potencial de una transformación maligna.

Un hallazgo que define al OS es la tasa alta de metástasis que diseminan a través del torrente sanguíneo a sitios secundarios a distancia. La emergencia de metástasis visibles puede ocurrir en meses o después de un periodo prolongado de inactividad. Esta inactividad está poco entendida en el cáncer y en el OS, ya que, principalmente, no está claro en qué parte del cuerpo existen dichas células metastásicas inactivas. Los estudios recientes apoyan la hipótesis de que la médula ósea puede ser un sitio donde las células metastásicas inactivas residen. El fundamento para esta hipótesis en OS incluye la identificación de células del OS en la médula ósea de los pacientes con esta neoplasia. Siguiendo la racionalización de este modelo hipotético, las células se diseminarían del tumor primario en forma temprana durante la formación de éste a la medula ósea. Luego las células metastásicas persistirían durante el periodo de inactividad en la médula ósea y después emergerían subsecuentemente y colonizarían sitios secundarios a distancia en el mismo momento de romper su inactividad. La presumible célula tallo mesenquimal de origen de los sarcomas y su capacidad para desplazarse a la médula ósea proporcionan el apoyo circunstancial para esta hipótesis. Los datos experimentales sugieren un enlace entre el brote repentino de la angiogénesis y la ruptura en la inactividad. El desarrollo de un fenotipo angiogénico es un factor determinante reconocido de las células metastásicas, en el que la expresión de los factores de crecimiento asociados a la angiogénesis —como ezrina, integrinas, *IGF–1, c–MET* y *m–TOR*—desempeña un papel muy importante. El proceso de metástasis incluye mi-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gración de las células tumorales, invasión, penetración dentro de la circulación y el arresto eventual y la extravasación en los sitios secundarios a distancia. Muchos de los genes que están asociados con la oncogénesis del OS probablemente también contribuyen a la progresión y la metástasis.[44]

COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

El OS siempre ha sido clasificado por su localización anatómica entre el hueso y por su apariencia histológica. Aproximadamente 90% de los OS en niños, adolescentes y adultos jóvenes son de alto grado, mientras que sólo 10% son de bajo grado; 95% de ellos empiezan en el espacio intramedular, la mayoría en las localizaciones metafisiarias de los huesos largos de la extremidad inferior, sugiriendo una relación con la expansión de las placas de crecimiento. La mayoría del 5% restante son lesiones de superficie; sin embargo, en contraste con los tumores intramedulares, 90% de estas lesiones superficiales son de bajo grado (por lo general parosteales) o de grado intermedio (por lo general periosteales), y solamente 10% son superficiales de alto grado. El resto son tumores intracorticales o que surgen en los tejidos blandos.[7]

Por lo tanto, el diagnóstico se debe hacer mediante biopsia y revisión patológica, ya que el diagnóstico está basado en el criterio histopatológico y su correlación con una apariencia radiológica confirmatoria. El diagnóstico histológico de OS depende de la presencia de un estroma sarcomatoso francamente maligno, asociado a la producción de tumor osteoide y hueso.[21] El diagnóstico radiológico depende de la presencia de un tumor óseo y de una imagen clásica en la radiografía convencional.[74]

Desde el punto de vista histológico, ciertas condiciones malignas y no malignas pueden ser confundidas con OS. El callo de las fracturas puede parecer notablemente similar al OS. Un callo de fractura de dos semanas de evolución contiene tejido hipervascular, marcadamente celular, con producción de trabéculas e islas irregulares de hueso inmaduro. Por lo tanto, se debe tener cuidado al interpretar las biopsias tomadas de sitios donde previamente ha habido una fractura completa o un trazo de fractura.[7,75] Otras entidades que pueden ser confundidas con un OS —clínica, radiológica o histológicamente— incluyen la fractura en terreno patológico proveniente de lesiones benignas y malignas,[7] así como fibromas no osificantes, osteoblastomas, islas de hueso gigante, osteomas de superficie, sarcomas de Ewing con formación de hueso reactivo, tumores de células gigantes con formación de hueso reactivo, quiste óseo aneurismático y linfomas (figura 6–1).

Por el tipo histológico la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente clasifica los OS de la siguiente manera:[76]

1. Convencional: osteoblástico, condroblástico y fibroblástico, sobre la base del tipo predominante de matriz.
2. Telangiectásico.
3. De células pequeñas.
4. Central de bajo grado.
5. Secundario.
6. Parosteal.
7. Periosteal.
8. Superficial de alto grado.

Por su localización anatómica entre el hueso donde surgen y su apariencia histológica, se clasifican de la siguiente manera:[7,74]

1. Central o intramedular (95%):
   - **a.** Alto grado (90%): convencional, telangiectásico, células pequeñas, epitelioide, parecido a osteoblastoma, parecido a condroblastoma, fibrohistiocítico y rico en células gigantes.
   - **b.** Bajo grado (10%): central de bajo grado, parecido a displasia fibrosa y parecido a fibroma desmoplásico.
2. Superficial o de superficie (5%):
   - **a.** Alto grado (10%): parosteal desdiferenciado y superficial de alto grado.
   - **b.** Bajo grado o grado intermedio (90%): parosteal y periosteal.
3. Intracortical.
4. Gnático (maxilar).
5. Extraesquelético:
   - **a.** Alto grado.
   - **b.** Bajo grado.

Entre los subtipos intramedulares de alto grado el OS clásico (o convencional) osteoblástico está caracterizado histológicamente por poblaciones de células pleomórficas y anaplásicas, las cuales producen una matriz osteoide inmadura y desorganizada. El OS condroblástico produce una matriz cartilaginosa, mientras que el OS fibroblástico se distingue por abundante tejido fibroso. En cualquiera de estas tres variedades el estroma del tejido muestra células grandes, atípicas, en forma de

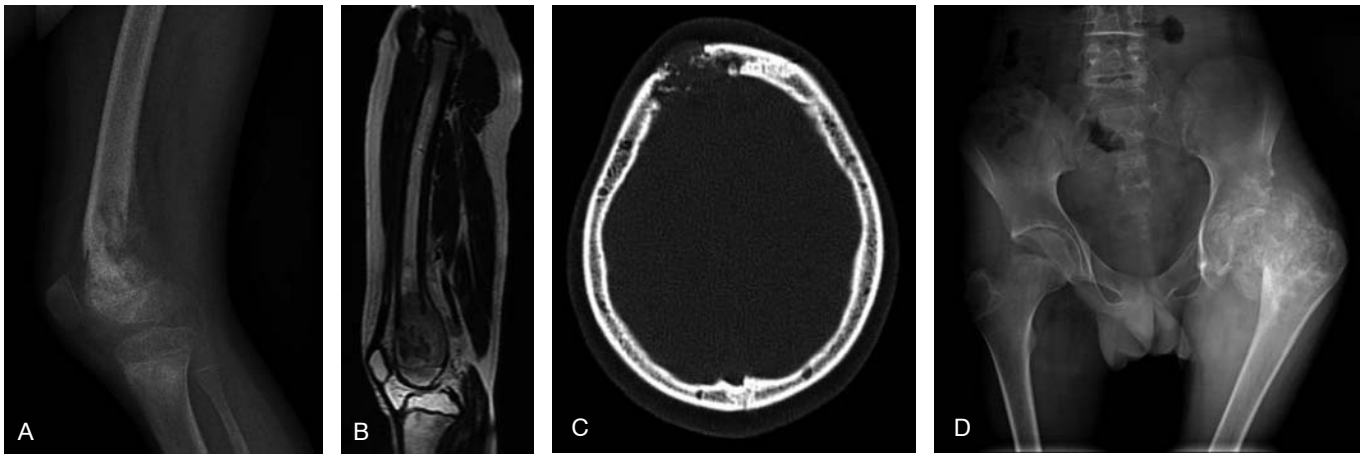


Figura 6–1. ***A.*** Radiografía simple en proyección lateral con una lesión metafisiaria de gran componente lítico y fractura sobre terreno patológico en el tercio distal del fémur, en un niño de nueve años de edad, con múltiples metástasis óseas al diagnóstico, quien inicialmente fue diagnosticado como un osteosarcoma de células pequeñas multicéntrico. El análisis histológico del material de la biopsia tomada en el sitio de la fractura mostró hueso inmaduro que se interpretó como osteoide maligno proveniente de una neoplasia maligna de células pequeñas, redondas y azules. La inmunohistoquímica hizo evidente la proliferación maligna de una población celular de estirpe linfoide, diagnosticando finalmente un linfoma no Hodgkin T. ***B.*** Resonancia magnética que muestra la imagen de este linfoma con lesiones saltatorias en la diáfisis del mismo fémur, el cual simuló por apariencia radiológica e histológica a un osteosarcoma. ***C.*** Tomografía de cráneo del mismo paciente mostrando una de las múltiples lesiones óseas por infiltración del linfoma, las cuales fueron confundidas con una presentación multicéntrica de un osteosarcoma. ***D.*** Radiografía simple de cadera de un adolescente de 15 años de edad con un condroblastoma del tercio proximal del fémur izquierdo, que histológicamente fue confundido con osteosarcoma.

huso, que desde el punto de vista citológico se observan malignas, además de que el estroma presenta gran anaplasia. Los OS telangiectásicos contienen canales vasculares dilatados revestidos con células gigantes multinucleadas y un estroma sarcomatoso anaplásico, y en ocasiones es difícil distinguirlo del quiste óseo aneurismático.[7]

Cualquiera que sea el subtipo, el diagnóstico histológico se basa en la evidencia de formación de hueso maligno, aunque en los OS de células pequeñas esto puede ser difícil de demostrar.[75] El subtipo histológico de estos OS de alto grado no parece tener una influencia significativa sobre los resultados del tratamiento, pues todos ellos parecen tener un comportamiento clínico similar.[77] Así como existe una gran variabilidad en los patrones histológicos de este tumor, también existe en los grados de producción de osteoide. Como el OS surge de una célula troncal del mesénquima capaz de diferenciarse en tejido fibroso, en cartílago o en hueso, el OS comparte muchas características histológicas con el condrosarcoma y el fibrosarcoma. Sin embargo, los condrosarcomas y los fibrosarcomas se diferencian del OS por la ausencia de producción de material osteoide.[21] De acuerdo con los expertos, 50% de los OS convencionales producen abundante material osteoide.[78]

En la población del Instituto Nacional de Pediatría la histología más frecuente la constituye el OS convencional (95%), pudiendo tener características de cualquiera de las tres variedades, incluyendo la fibroblástica (2%), la condroblástica (5%) y la osteoblástica (74%), que es la más común.

La incidencia y el comportamiento de los OS clásicos o convencionales ya han sido ampliamente discutidos en los párrafos anteriores, dedicados a la epidemiología, la biología y la oncogénesis.

Algunas otros subtipos descritos del OS de alto grado, como son el OS telangiectásico y el de células pequeñas, parecen tener un comportamiento clínico similar al del OS convencional.

El OS telangiectásico es uno de los subtipos raros del OS, con una presencia de 2 a 12% de todos los tumores del esqueleto apendicular.[79] En la población del INP se presenta en 2% de todos los OS. De forma característica, se presenta como una lesión lítica pura en la radiografía simple, con poca calcificación y poca formación de hueso. Está caracterizado por múltiples cavidades aneurismáticas dilatadas y llenas de sangre, con células sarcomatosas de alto grado sobre el borde periférico y los septos. Este tumor es especialmente sensible a la quimioterapia, debido a su alto potencial de renovación celular. La tasa de supervivencia es igual a la de otros subtipos de OS convencional. La edad, el sexo, el tamaño del tumor y su localización no predicen la presencia o ausencia de metástasis. Los pacientes con OS

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

telangiectásico tienen un riesgo más alto de presentar una fractura patológica que otros subtipos de OS; en contraste con estos últimos, en los que una fractura patológica puede tener un riesgo más alto de recurrencia local, disminución de la supervivencia y necesidad de una amputación posterior, en el OS telangiectásico la fractura patológica no está asociada con escasos resultados en términos de recurrencia y supervivencia. El pronóstico negativo relacionado con la fractura patológica puede estar compensada por su extrema quimiosensibilidad.[80] Un quiste óseo aneurismático puede ser indistinguible de este subtipo de OS sobre los hallazgos radiológicos, pero el examen microscópico puede establecer el diagnóstico.

El OS de células pequeñas se presenta en alrededor de 1% de todos los OS. A diferencia del OS convencional, a menudo es más lítico, con mínima mineralización, con una equitativa distribución dependiendo del sexo y con un peor pronóstico.[74] La localización más común incluye el fémur, el húmero proximal y la pelvis. Histológicamente es un tumor de células pequeñas, redondas y azules, que puede simular un sarcoma de Ewing o un linfoma (figura 6–2), excepto que las células no son uniformes y existe mineralización. La producción de material osteoide maligno también lo distingue de estos últimos. Ocasionalmente puede tener una translocación recíproca de los cromosomas 11 y 12, y puede tener una tinción de membrana positiva para CD99, que son hallazgos más frecuentemente asociados con el sarcoma de Ewing y no encontrados en otros tipos de OS.[74] En el INP se presenta en 3% de la población.

Los diferentes subtipos histológicos también parecen tener una edad de presentación independiente, así como sitios primarios más comunes. En este contexto, tanto la historia natural como el pronóstico van a variar.

Ciertas variantes del OS se distinguen del OS convencional por sus características clínico–patológicas y su comportamiento clínico diferentes, como son las lesiones de bajo grado. Los OS de bajo grado incluyen el OS central de bajo grado y el OS superficial de bajo grado, también llamado OS parosteal.[81–84] Estos tumores son variantes extremadamente raras y su diagnóstico puede ser difícil.

El OS parosteal es más común en los individuos adultos, con una media de edad de 28 a 31 años.[74] Es una variante bien diferenciada del OS que afecta la superficie del hueso; es el OS de superficie más común y tiene un excelente pronóstico. Su incidencia aproximada es de 4% de todos los OS. Por lo general también se localizan en las metáfisis de los huesos largos, en especial en la parte posterior del fémur distal. Radiológicamente, algunas veces puede imitar una exostosis, el tumor óseo benigno más común, o puede imitar a un osteocondroma, por lo que se puede hacer un diagnóstico erróneo, con la consecuente demora del tratamiento. La resección quirúrgica completa es el tratamiento adecuado, ya que ha demostrado excelentes resultados en diferentes series que combinan pacientes adultos y pediátricos. La invasión focal medular se encuentra en más o menos 25% de los casos, pero no está asociada con un pronóstico malo. Los OS parosteales son propensos a "desdiferenciarse", es decir, a una progresión maligna, desarrollando focos de sarcoma de células fusiformes de alto grado, con aumento de la agresividad y un mayor riesgo de metástasis.[81–83]

Figura 6–2. Radiografía en proyección anteroposterior de un niño con osteosarcoma de células pequeñas en el tercio distal del fémur. La apariencia de este subtipo de osteosarcoma es a menudo más lítico y con mínima mineralización. Esta apariencia radiológica puede hacer que los sarcomas de Ewing y los linfomas primarios de hueso lo simulen y viceversa. La producción de material osteoide maligno en el osteosarcoma permite el diagnóstico diferencial.

Los OS centrales de bajo grado son raros; ocurren en 1% de todos los OS, con una media de edad de 30 años en el momento del diagnóstico y un leve predominio en las mujeres.[74] Muestran una mezcla de esclerosis y lisis con márgenes pobres, pero sin una apariencia altamente destructiva. La resección intralesional no planeada de un OS de bajo grado lleva a la recurrencia local. En algunos casos la recurrencia de un OS central de bajo

grado puede convertirlo en un OS de alto grado. La supervivencia a 10 años del OS central de bajo grado bien abordado de primera intención es de 85%, por lo que una resección no planeada puede llevar a malos resultados.[81,82]

Los OS de bajo grado requieren una habilidad de diagnóstico más alta, incluso en los especialistas en tumores óseos; asimismo, con frecuencia se necesitan múltiples biopsias para establecer el diagnóstico correcto. El examen histológico es el medio más importante para diagnosticar con precisión los OS de bajo grado; sin embargo, es muy importante que los hallazgos radiológicos y el curso clínico se analicen a fondo y se organice un enfoque integral para el diagnóstico. El MDM2 y la tinción de CDK4 pueden apoyar el diagnóstico de OS de bajo grado.[81]

En el pasado algunos autores consideraron que los OS de superficie eran una sola entidad y usaron el término "yuxtacortical" para referirse a todas sus variantes, el cual también fue usado para designar únicamente al OS parosteal. La terminología establecida por la OMS para los tumores óseos ahora reconoce tres subtipos principales del OS de superficie: parosteal, periosteal y superficial de alto grado, aunque otras variantes raras también han sido documentadas.[83,84] Los OS de superficie ocurren en aproximadamente 12% de todos los OS.

El OS periosteal es el siguiente OS de superficie más común después del OS parosteal, con presencia entre la quinta y la séptima décadas de la vida.[21] Tiende a comprometer la diáfisis de los huesos largos. Histológicamente es un OS condroblástico de grado intermedio. Su apariencia radiológica es bastante distinta de la del parosteal, con calcificaciones en forma de espículas orientadas en forma perpendicular a la superficie cortical, extendiéndose dentro de una masa de tejidos blandos, o con un aspecto festoneado de la corteza diafisiaria engrosada. Aunque está asociado con un mejor pronóstico que el del OS superficial de alto grado o el del OS convencional, el OS periosteal es un tumor maligno con tendencia a recurrir y generar metástasis, al parecer con más frecuencia ante histología condroblástica grado 3. El tratamiento con quimioterapia es controversial en este tumor, pero la resección quirúrgica radical es fundamental.[83] Con cirugía completa del tumor el Instituto Ortopédico Rizzoli ha reportado una supervivencia global y libre de enfermedad a 10 años de 84 y 65%, respectivamente.[85] Este mismo grupo demostró que la quimioterapia adyuvante no mejora la supervivencia.

El subtipo menos común y más agresivo de los OS de superficie es el OS superficial de alto grado. Es tres veces más frecuente en hombres, con una edad media de alrededor de 20 años. Cerca de 55% de estos tumores están localizados en el fémur, 35% en la tibia y 10% en el peroné.[74] Por definición, estos tumores son histológicamente indistinguibles del OS convencional, difiriendo solamente en su origen, proveniente de la corteza externa, y su mínima o ausente extensión intramedular. Se pueden apreciar las regiones de diferenciación osteoblástica, condroblástica o fibroblástica, aunque todos los tumores tienen atipia citológica de alto grado y falta de componente de células fusiformes de bajo grado, observadas en el OS parosteal desdiferenciado. Los hallazgos radiológicos son muy variables y pueden imitar los de otras lesiones, incluyendo los del OS periosteal y parosteal. El tratamiento de este subtipo de OS debe incluir resección completa y quimioterapia.[83] El Instituto Ortopédico Rizzoli reporta una supervivencia global de 82% a cinco años para este subtipo de OS cuando es tratado con resección quirúrgica completa más quimioterapia.[86]

Igual que en el OS convencional, la resección quirúrgica completa con remoción gruesa y microscópica de todo el tumor es el tratamiento de elección para todas las formas de OS de superficie. La resección marginal o la intralesional se han asociado con una tasa alta de recurrencia local. El grado histológico de los OS de superficie predice el comportamiento clínico, siendo el OS parosteal el menos agresivo, el OS periosteal intermedio y el OS superficial de alto grado el más agresivo.[83,84]

Una condición muy rara y muy especial por su forma de presentación es la del OS multifocal, el cual es diagnosticado cuando dos o más osteosarcomas están presentes en múltiples sitios dentro de los cinco meses posteriores al diagnóstico primario (sincrónico) o después de cinco meses del diagnóstico inicial (metacrónico). No ha quedado claro si esta condición representa múltiples lesiones óseas metastásicas provenientes de un verdadero tumor primario localizado en una de estas lesiones, que rápidamente se diseminan a otros sitios del esqueleto en ausencia de metástasis pulmonares, o si se trata de múltiples tumores primarios en diversos sitios del esqueleto. El OS multifocal sincrónico (osteosarcomatosis) puede ocurrir en los pacientes más jóvenes con un tumor de grado más alto o en pacientes adultos con un tumor de grado más bajo. Cuando se presentan en los pacientes más jóvenes los tumores son frecuentemente bilaterales y relativamente simétricos (figura 6–3). El OS multifocal metacrónico se subdivide en aquellos con tumores adicionales que se presentan dentro de los 5 a 24 meses, o después de los 24 meses. La media de supervivencia para el OS multifocal sincrónico es de alrededor de seis meses. El OS metacrónico que ocurre después de más de 24 meses del tumor primario tiene el mejor pronóstico de todos los tipos de OS multifocal.[74]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 6–3. Osteosarcoma osteoblástico con presentación multicéntrica sincrónica al diagnóstico en una niña de 12 años de edad. ***A.*** Radiografía simple en proyección lateral del fémur, con un tumor que levanta el periostio y comparte imágenes escleróticas y líticas en su tercio distal. ***B.*** En la resonancia magnética puede observarse el compromiso hacia el tercio proximal de la tibia con lesiones saltatorias en la diáfisis de la misma, y multicéntricas en la tibia contralateral.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Como se ha mencionado, los OS ocurren en áreas de rápido crecimiento óseo, y de manera clásica en los huesos largos de los adolescentes en crecimiento. De forma primaria, ocurren en la región metafisiaria y tienden a invadir la epífisis, incluso en presencia de una placa de crecimiento; 60% de los casos surgen alrededor de la rodilla (40% en el fémur distal y 20% en la tibia proximal) y 10% en el húmero proximal. El compromiso de la diáfisis ocurre en menos de 10% de los casos. En los niños el compromiso de los huesos planos y del esqueleto axial también se presenta en menos del 10% de los casos, de 7 a 9% en la pelvis y de 1 a 3% en la columna vertebral.[7] En el INP la media de edad en el momento del diagnóstico es de 12 años (rango de 5 a 18 años de edad), y los sitios de afección documentados son el fémur distal (59%), el húmero proximal (17%), la tibia proximal (14%), el peroné (7%) y el fémur proximal (3%).[87] El OS de la mandíbula es la entidad más infrecuente, y ocurre en menos de 7% de todos los OS.

Los síntomas del OS suelen ser insidiosos; es común que antes de realizar el diagnóstico definitivo exista una larga lista de consultas previas, diagnósticos erróneos y tentativas terapéuticas fallidas. El dolor es el síntoma inicial más común y el único síntoma al inicio, que aunado a un bajo índice de sospecha suele ser confundido con "dolores del crecimiento", tendinitis o esfuerzo muscular. A veces está precedido por un traumatismo reciente, el cual sólo suele ser el factor detonante de alerta que lleva a los pacientes a poner mayor atención en los síntomas ya establecidos. Muy a menudo los pacientes con OS se presentan con dolor e inflamación en el sitio involucrado. El dolor parece ser más intenso por las noches. En la mayoría de los casos existe compromiso de los tejidos blandos y del canal medular en el momento del diagnóstico.[21] La duración promedio de los síntomas es de tres meses aproximadamente, desde la manifestación aislada del dolor hasta el compromiso de los tejidos blandos, manifestados como un tumor en el área comprometida. En el caso del OS parosteal los síntomas suelen ser vagos y tener varios años de duración. El dolor en otros sitios óseos puede indicar compromiso por metástasis. La fractura patológica se presenta entre 5 y 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico; aunque inevitablemente lleva a la diseminación local del tumor, un manejo adecuado puede hacer posible la preservación segura de la extremidad, con un riesgo ligeramente más alto de recurrencia local.[7]

En la literatura se reportan cifras de 15 a 20% de enfermedad macrometastásica presente en el momento del diagnóstico. Muchas de estas lesiones son localizadas en los pulmones y una pequeña fracción en los huesos, con o sin metástasis pulmonares concomitantes. En el INP, hasta hace unos años, 31% de los niños con OS se presentaban con enfermedad metastásica pulmonar en el momento del diagnóstico, demostrada por tomografía computarizada (TAC).[87] Con la introducción de nuevas técnicas de alta resolución en este método de diagnóstico, dicha cifra ha cambiado, haciendo que en la actualidad se pueda documentar que 58% de los niños con OS presentan metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico;[88] 5% presentan metástasis óseas. Las presentaciones con múltiples metástasis óseas pueden reflejar el OS multifocal, el cual, como se ha dicho, tiene un pronóstico extremadamente grave. Los síntomas sistémicos, tales como fiebre y pérdida de peso, ocurren rara vez en ausencia de enfermedad muy avanzada. Las metástasis a los ganglios linfáticos regionales y a distancia son muy raras.

La elevación de la fosfatasa alcalina se puede observar en más de 40% de los casos y se correlaciona con el tamaño del tumor primario en ausencia de metástasis. Los niveles altos en el momento del diagnóstico se han asociado con un mal pronóstico, pero pueden ir disminuyendo tanto como el tumor vaya respondiendo a la quimioterapia sistémica.[7,10,89] La elevación sérica de la

deshidrogenasa láctica puede indicar tumores biológicamente más activos. Puede estar elevada en aproximadamente 30% de los pacientes, y también se ha relacionado con un peor pronóstico.[7,10,90] Sin embargo, ninguno de estos dos marcadores es específico para OS.[10]

La radiografía simple del hueso comprometido es el estudio de imagen de preferencia para la evaluación inicial de los pacientes, que por lo general es suficiente para sugerir el diagnóstico; sin embargo, otras modalidades adicionales de imagen son extremadamente útiles en la evaluación, la estadificación y la planeación del tratamiento de los pacientes con OS.[7,74] Aunque la radiografía es útil en la evaluación de los pacientes, la TAC y la resonancia magnética (RM) contribuyen sustancialmente a una estimación más segura de la extensión local del tumor antes del tratamiento, definiendo los límites del tumor en el momento del diagnóstico y de la cirugía definitiva.[91,92] La RM es particularmente útil y segura en la evaluación de la extensión intraósea del tumor, la relación con los grupos musculares, la grasa subcutánea, las articulaciones y las principales estructuras neurovasculares alrededor del tumor.[91] Esta información es esencial para planear el nivel de la cirugía de amputación o para planear la cirugía de preservación de la extremidad.[93] Por su parte, la TAC en su modalidad de alta resolución es el estudio más sensible para la detección de las metástasis pulmonares, en especial para las lesiones pleurales y subpleurales.[94]

El gammagrama óseo con tecnecio–99 puede ayudar a definir la extensión del tumor primario, así como a la detección de metástasis en otros huesos.[95] La arteriografía también puede ser de utilidad en la evaluación del tumor primario, principalmente cuando los procedimientos de preservación de la extremidad son considerados, aunque su valor puede estar limitado para determinar la cirugía local, ya que provee poca información de la relación entre las estructuras vasculares y la extensión del tumor extramedular.

Una descripción detallada de los hallazgos por imagen en OS se hace en el capítulo 4 de este libro.

La presencia de dolor y la presencia de un tumor en las partes blandas del sitio comprometido deben ser los datos clínicos de alerta para sospechar el diagnóstico de OS; aunque los hallazgos radiológicos en un niño con sospecha de un tumor óseo maligno pueden ser altamente sugestivos, siempre se requiere la biopsia del tumor con la obtención de una muestra generosa de tejido adecuado y representativo para confirmar el diagnóstico.

La biopsia es el estándar de oro para el diagnóstico de sarcoma óseo;[93] siempre debe ser realizada por un cirujano experto y familiarizado en el manejo de los tumores óseos malignos, de preferencia por el cirujano que realizará el procedimiento quirúrgico definitivo. Es muy importante que antes de realizar la biopsia se hayan tomado los estudios de imagen convenientes, ya que una vez hecha la biopsia ésta podría alterar la apariencia radiológica inicial. También es muy importante que todos los tejidos contaminados en el trayecto y la toma de biopsia se extirpen en bloque en la resección definitiva. Una biopsia tomada en forma inadecuada puede impedir la cirugía de salvamento de la extremidad, por lo que la biopsia sólo debe ser realizada por el cirujano que realizará la resección final. Las biopsias por punción casi siempre brindan suficiente información para calificar y estadificar adecuadamente el tumor, así como para planificar un tratamiento definitivo y evitar la morbilidad, y probablemente una mayor contaminación del tejido de una biopsia abierta.

Las muestras se deben enviar rutinariamente sin fijar, para que se puedan realizar estudios citogenéticos y otros que sean necesarios para excluir otros diagnósticos.[7,93] La biopsia puede ser guiada por un método de imagen, con agujas *tru–cut* (también llamadas agujas de biopsia ósea) o con cirugía abierta. Si la biopsia con aguja gruesa es inconclusa para el diagnóstico se debe realizar de inmediato una biopsia abierta. Las biopsias con muestras que son demasiado pequeñas pueden resultar en informes de patología no concluyentes.[93]

SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN

Los sistemas de estadificación incluyen el del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 2002 y los sistemas de la *Musculoskeletal Tumours Society* (MSTS/Enneking).[7,96–100]

El sistema de la AJCC[7,96] estadifica los tumores del I al IV, de acuerdo con:

- Tamaño:
  - T1 = el tumor es menor o igual a 8 cm en su diámetro máximo.
  - T2= el tumor es mayor de 8 cm.
  - T3 = existen tumores múltiples o discontinuos.
- Presencia o ausencia de ganglios regionales comprometidos:
  - N0 = no existe compromiso ganglionar.
  - N1 = existe diseminación a los ganglios regionales.
- Presencia o ausencia de metástasis a distancia:
  - M0 = no hay evidencia de metástasis.
  - M1 = presencia de enfermedad metastásica.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Grado histológico del tumor:
  - G1 = tumores bien diferenciados.
  - G2 = tumores moderadamente diferenciados.
  - G3 = tumores pobremente diferenciados.
  - G4 = tumores indiferenciados.

Con los parámetros antes descritos, el sistema de la AJCC estadifica los tumores como sigue:

- Estadio IA: G1 o G2, T1, N0, M0.
- Estadio IB: G1 o G2, T2, N0, M0.
- Estadio IIA: G3 o G4, T1, N0, M0.
- Estadio IIB: G3 o G4, T2, N0, M0.
- Estadio III: cualquier G, T3, N0, M0.
- Estadio IVA: cualquier G, cualquier T, N0, M1 (sólo pulmón).
- Estadio IVB: cualquier G, cualquier T, cualquier N, cualquier M.

El sistema de Enneking incorpora:[7,97,98]

- Grado histológico:
  - G0 = lesiones benignas.
  - G1 = tumores de bajo grado de malignidad.
  - G2 = tumores de alto grado de malignidad.
- Estado de los compartimentos:
  - T0 = lesión confinada dentro de su cápsula y compartimento de origen.
  - T1 = lesiones todavía completamente dentro del compartimento de origen, pero que no tienen una verdadera cápsula limitante y tienen una zona reactiva circundante.
  - T2 = tumores que se han extendido a nivel local fuera de las restricciones de un compartimento anatómico.
- Presencia de enfermedad metastásica:
  - M0 = ausencia de metástasis.
  - M1 = presencia de metástasis.

Con los parámetros anteriores, el Sistema de Enneking estadifica los tumores como sigue: [99,100]

- Estadio IA: intracompartimental, bajo grado, sin metástasis.
- Estadio IB: extracompartimental, bajo grado, sin metástasis.
- Estadio IIA: intracompartimental, alto grado, sin metástasis.
- Estadio IIB: extracompartimental, alto grado, sin metástasis.
- Estadio III: cualquier compartimento, cualquier grado, con metástasis regional o a distancia.

La aplicación de estos sistemas de estadificación en OS para la designación de grupos de riesgo y su asignación a los esquemas de quimioterapia no es de utilidad, ya que la mayoría de los OS de los niños, adolescentes y adultos jóvenes son tumores de alto grado de malignidad, con un alto porcentaje de enfermedad metastásica y compromiso intramedular en el momento del diagnóstico, y en todos los casos la aplicación de quimioterapia es la piedra angular. Para el tratamiento quirúrgico definitivo del tumor primario estos sistemas de estadificación pueden aportar ventajas útiles al cirujano para la adecuada planeación del mismo.

FACTORES DE PRONÓSTICO

La supervivencia a largo plazo en el OS de alto grado localizado ha aumentado sustancialmente desde 10 a 20%, cuando la cirugía era el único tratamiento en la década de 1980, hasta 50 a 60% a partir de 1985. Desde entonces no se ha observado una mejora adicional sustancial de la supervivencia. Los niños con enfermedad localizada en el momento del diagnóstico tienen entre 5 y 10% mejor tasa de supervivencia que los pacientes de hasta 50 años de edad, llegando actualmente a supervivencias libres de enfermedad (SLE) de 60 a 70% entre tres y cinco años,[11] mientras que los pacientes mayores de 60 años de edad tienen una tasa de supervivencia de sólo 24%. La mejoría en la supervivencia se ha atribuido principalmente al uso de quimioterapia sistémica combinada intensa, en combinación con la cirugía avanzada.[9]

Algunas características clínicas de los pacientes con OS, independientes del tratamiento, son consideradas como factores de predicción del comportamiento de la enfermedad.[101] Algunos factores pueden tener menos poder pronóstico que otros ante los mejores resultados de los tratamientos actuales. De todos ellos el factor de pronóstico más importante parece ser la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, siendo la enfermedad metastásica la que tiene el resultado más desfavorable, con 20 a 30% de SLE entre tres y cinco años.[11]

Los OS de bajo grado están asociados a un pronóstico favorable, mientras que los OS periosteales a un comportamiento intermedio. Los osteosarcomas que surgen de lesiones óseas preexistentes o de la exposición a radiación se comportan clínicamente como lesiones *de novo,* excepto aquellas que aparecen en los pacientes con enfermedad de Paget, las cuales están asociadas a

un pronóstico adverso. Los pacientes con tumores en el esqueleto axial tienen el peor pronóstico, debido a la imposibilidad de una resección quirúrgica completa.

El tamaño del tumor ha sido citado como otro factor de pronóstico; en la era anterior a la quimioterapia los tumores pequeños menores de 5 cm fueron asociados con un pronóstico favorable, no así los mayores de 15 cm; sin embargo, esta relación no ha podido ser demostrada en todas las series. En particular, en la población del INP se ha registrado que los tumores iguales o menores a 450 cm^3 de volumen tumoral absoluto se asocian a una buena respuesta histológica a la quimioterapia neadyuvante. Esta respuesta histológica es inversamente proporcional al volumen absoluto del tumor (VAT), es decir, cuanto mayor sea el VAT la respuesta histológica a la quimioterapia prequirúrgica será menor, y viceversa, cuanto más pequeño es el tumor mejor será la respuesta. En consecuencia, los pacientes con tumores de gran volumen tienen un riesgo más elevado de recaídas locales y pulmonares.

El grado de la respuesta histológica del tumor primario a la quimioterapia neoadyuvante o prequirúrgica permanece como el factor de pronóstico más importante hasta la fecha para los pacientes con OS de alto grado no metastásico.[1] Está representado por la necrosis del tumor, es decir, por la muerte de las células del tumor primario debida al efecto de la quimioterapia administrada. Dicha necrosis, o muerte celular, también está representada por los hallazgos en el análisis histológico de áreas de tumor osteoide acelular, fibrótico, esclerótico y formación de hueso sano dentro del tumor primario resecado quirúrgicamente, atribuible al efecto de la quimioterapia en el mismo, y todas ellas implican directamente la no viabilidad del tumor debido al efecto de la quimioterapia. Generalmente se evalúa por grados:

- Grado I: sin necrosis o ningún efecto de la quimioterapia; todo el tumor es completamente viable.
- Grado II: 50 a 95% de necrosis o muerte celular, o de respuesta a la quimioterapia.
- Grado III: más de 95% pero menos de 100% de necrosis o muerte celular o de respuesta a la quimioterapia.
- Grado IV: 100% de necrosis o de efecto de la quimioterapia, sin evidencia de tumor viable.

Los pacientes con necrosis del tumor mayor de 90% se clasifican como buenos respondedores a la quimioterapia, mientras que aquellos con menos de 90% de respuesta se catalogan como pobres respondedores. El grado de necrosis del tumor después de la quimioterapia prequirúrgica es útil para verificar la eficacia de dicha quimioterapia, y está asociado a la tasa de supervivencia de los pacientes con OS. La necrosis menor de 50% está asociada a 0% de SLE, la necrosis mayor de 50% pero menor de 90% tiene 37% de SLE y la necrosis de 90 a 100% se asocia a 84% de SLE.[100,102,103] Las tasas de SLE a cinco años para los pacientes con escasa respuesta son de 35 a 45% y para los buenos respondedores son de 70 a 80%.[1] Este sistema actualmente es usado principalmente para designar el riesgo relativo de la recurrencia sistémica (metástasis); algunas publicaciones recientes mencionan que por todo lo anterior es conveniente usar el grado de respuesta del tumor a la quimioterapia preoperatoria para la selección de la quimioterapia adyuvante o posquirúrgica más adecuada.[100] Sin embargo, algunos grupos, como el *European Osteosarcoma Intergroup,* señalan que la intensificación planeada de la quimioterapia da lugar a un incremento estadísticamente significativo en la tasa de respuestas histológicas favorables, pero no al aumento de la supervivencia global y libre de progresión, cuestionando el uso de la respuesta histológica como una medida de resultado en los protocolos para esta enfermedad.[104]

Algunos factores involucrados en las vías de señalización (descritos en los párrafos previos de oncogénesis en este capítulo), como las del *Wnt* y *Notch,* y de varios factores de crecimiento, como IGF, TGF, CTGF, están asociados con el aumento de la invasión y del potencial metastásico del OS. El oncogén *c–MET* también ha demostrado su papel en la progresión de este cáncer, en especial de las metástasis. Los protooncogenes *c–myc* y *c–fos* están asociados a un mal pronóstico. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) está amplificado en el OS humano, su expresión elevada en OS ha sido asociada con el desarrollo de metástasis pulmonares.[2,5,8,44,55–59] La ausencia de pérdida de heterocigosidad (LOH) en el *locus* del gen *RB* parece asociarse a un menor desarrollo de enfermedad metastásica. El pronóstico para pacientes con LOH en el *RB* es significativamente pobre.[105]

La resistencia a la quimioterapia es quizá la responsable de los pobres resultados en algunos pacientes con OS. El gen MDR1 encoda una glucoproteína en la membrana celular llamada glucoproteína P, responsable de dicha resistencia. La sobreexpresión de la glucoproteína P se asocia a un resultado desfavorable.[106]

Es un hecho que el estado de los márgenes quirúrgicos en la cirugía de preservación de extremidades tiene un impacto en la recurrencia local y la supervivencia en OS. Los márgenes positivos tienen un mayor riesgo de recaída local, además de que aún no se sabe bien si la quimioterapia neoadyuvante es capaz de permitirle con seguridad al cirujano dejar márgenes negativos estre-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

chamente cercanos al tumor resecado. Un margen estrecho es definido como un tumor presente a menos de 5 mm del margen más cercano de resección. Algunos estudios han demostrado que con un seguimiento medio de 87.6 meses (25 a 135 meses) no hay diferencias en la recaída local (8.3 *vs.* 10.7 %) entre dejar márgenes estrechos y márgenes amplios; este resultado no se correlacionó con la supervivencia global (SG). Los márgenes estrechos no condujeron a un aumento de la recidiva local.[107] En general, cuanto mayor es el margen de resección y la seudocápsula del tumor no es rota, menor es la oportunidad de recurrencia.[93] En algún momento de la evolución los márgenes positivos llevarán inevitablemente a la recurrencia local y sistémica.

Aunque no hay ninguna diferencia en la supervivencia libre de enfermedad entre la cirugía de rescate de la extremidad y la amputación en pacientes con OS de alto grado, la cirugía de salvamento de miembros aumenta el riesgo de recidiva local.

La recidiva local se correlaciona directamente con los márgenes quirúrgicos y el grado de necrosis del tumor después de la quimioterapia. La tasa de recidiva local en cirugía de rescate del miembro es de aproximadamente 7%, en comparación con la de cirugía de amputación, que es de 2.4%, y es de 5% en los pacientes que tuvieron un margen quirúrgico insuficiente.[100]

En el INP los factores de pronóstico más significativos para la recurrencia local incluyen gran compromiso de los tejidos blandos en el momento del diagnóstico en el sitio del tumor primario (OR = 6), grados II y III de respuesta histológica (OR = 2.8 y 10, respectivamente), tamaño del tumor primario al diagnóstico (p = 0.03) e histología condroblástica (p = 0.008).

Para la amputación incluyen el sitio de presentación (p = 0.001) y los márgenes quirúrgicos microscópicamente positivos en la cirugía de preservación de extremidad (p = 0.007).

Para el desarrollo de enfermedad metastásica se incluyen tamaño del tumor (p = 0.0008), márgenes quirúrgicos microscópicamente positivos en la cirugía de salvamento de la extremidad (p = 0.000), metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico (p = 0.000), sitio de presentación del tumor primario (p = 0.000) e histología condroblástica (p = 0.000).

Para la muerte por actividad del tumor se incluyen una mala respuesta histológica (p = 0.001) y el tamaño del tumor (p = 0.02). La SLE a cinco años sin estos factores es de 68 *vs.* 43% con la presencia de alguno de estos factores asociados.[87]

La resección de las metástasis pulmonares puede mejorar el resultado en los pacientes con OS de alto grado. Existen importantes factores de riesgo que determinan la supervivencia en los pacientes con metástasis pulmonares. La resecabilidad de las metástasis pulmonares es el principal factor de pronóstico. En los pacientes con OS primario no metastásico un intervalo más largo libre de recaída con metástasis pulmonares se asocia en forma muy significativa a una mejor supervivencia (p = 0.02).

Un análisis multivariado realizado en un estudio reciente mostró que los factores de riesgo independientes que determinan una peor supervivencia después de la metastasectomía son el sexo masculino (p = 0.05), un mayor número de nódulos pulmonares (p = 0.03) y las metástasis no necróticas (p = 0.04). La cirugía de las metástasis pulmonares recurrentes no influyó en la supervivencia. Esta cohorte de pacientes con datos detallados de seguimiento demostró que después de metastasectomías repetidas un subgrupo de estos pacientes se pueden curar.[108]

TRATAMIENTO Y RESULTADOS

El control del tumor primario es alcanzable con la cirugía, pero más de 80% de los pacientes con OS de alto grado tratados solamente con cirugía desarrollarán metástasis, ya que se asume que desde el momento del diagnóstico hay enfermedad micrometastásica, subclínica y no observable, aun con los métodos modernos de imagen. También se sabe que la enfermedad micrometastásica subclínica puede ser erradicada con quimioterapia si ésta es iniciada cuando el total de la carga del tumor metastásico es suficientemente bajo, lo cual provee la justificación bastante bien racionalizada del uso de quimioterapia preoperatoria en el OS de alto grado, además de que provee la oportunidad de conocer el efecto pronóstico de esta quimioterapia preoperatoria sobre el tumor primario y ofrece una oportunidad para dar tiempo a la planificación de la cirugía de rescate del miembro y procedimientos reconstructivos, y para modificar potencialmente la quimioterapia posoperatoria.[1] En adición, la respuesta clínica provocada en el tumor primario expuesto al esquema preoperatorio de quimioterapia dará la oportunidad de saber qué pacientes, de los ya elegidos desde el diagnóstico, siguen siendo los mejores candidatos para la cirugía de preservación de la extremidad.

La lista de fármacos activos contra esta neoplasia es decepcionantemente corta. Antes de 1970 ninguno de los fármacos probados producía respuestas en más de 15% de los pacientes. Ahora los más recientes protoco-

los contemplan la combinación de al menos cuatro fármacos para obtener los mejores resultados. Con los regímenes actualmente disponibles, aproximadamente de 60 a 70% de los pacientes con OS no metastásico de la extremidad sobreviven sin evidencia de recurrencia.[100] El protocolo estándar actual de quimioterapia combinada consiste en doxorrubicina (DOX), cisplatino (CDDP) y dosis altas de metotrexato (HDMTX) con rescate con ácido folínico (MAP) ± ifosfamida (IFOS), que proporcionan aproximadamente 70% de supervivencia global (SG) en los pacientes con OS primario.[10,109] De hecho, la DOX y el MTX se han aplicado como agentes quimioterapéuticos eficaces en los pacientes con OS localizado. Por otra parte, la adición del CDDP y la IFOS a la combinación de DOX y HDMTX ha mejorado de manera significativa los resultados clínicos del tratamiento del OS.[110] Un metaanálisis reciente demostró que múltiples agentes terapéuticos, como el MAP ± IFOS, tienen resultados significativamente mejores que los regímenes de dos fármacos, aunque parece no existir una diferencia significativa entre el MAP y MAP con IFOS.[9]

La importancia del pronóstico de la intensidad de la dosis en el tratamiento del OS es aún objeto de debate. Un análisis del *Cooperative Osteosarcoma Study Group* (COSS) demostró que no hubo correlación detectable entre la intensificación de dosis más altas y mejores resultados en el marco general del tratamiento intensivo con múltiples fármacos (HDMTX, DOX, CDDP e IFOS).[111] Esta conclusión también es apoyada por los resultados del *European Osteosarcoma Intergroup* (EOI) y los estudios del *Italian Sarcoma Group* (ISG) y del *Scandinavian Sarcoma Group* (SSG).[112] Sin embargo, el retraso en los intervalos de aplicación de la quimioterapia sí parece influir en los resultados finales. Un retraso de más de 24 días en la reanudación de la quimioterapia en los pacientes con menores grados de necrosis se asocia con un mayor riesgo de recurrencia y muerte.[113] Otros autores han demostrado que un retraso de más de 21 días se asocia con un mayor riesgo de muerte, aunque no parece haber asociación con la SLE.[114]

Por ahora la quimioterapia moderna combinada de dosis intensiva (en combinación con la cirugía) logra una SLE a cinco años de aproximadamente 60 a 70% en enfermedad no metastásica localizada en la extremidad.[112]

La supervivencia subsecuente a muy largo plazo de los sobrevivientes a cinco años de OS pediátrico diagnosticados entre 1970 y 1986 a los 10, 15, y 20 años desde el diagnóstico fue de 93.5, 90.4 y 88.6%, respectivamente.[115] Sin embargo, la supervivencia estimada reportada en OS puede variar ampliamente, debido a los criterios de selección heterogéneos y a los diferentes diseños de los estudios. En la recidiva metastásica o en condiciones de recurrencia la SLE de los pacientes con OS a los tres a cinco años se ha mantenido entre 10 y 30% desde principios de 1980. Los cinco años de supervivencia global (SG) en los pacientes con diseminación pulmonar como único sitio metastásico resultó ser de 18 a 33%.[116]

En el Instituto Nacional de Pediatría la combinación de CDDP más DOX en la fase prequirúrgica y la adyuvancia con altas dosis de ciclofosfamida (CTX) más etopósido (VP–16) después de la cirugía definitiva ha provisto una SLE de 68% a 60 meses. Esta mejoría en los porcentajes de supervivencia ha incluido la investigación de la influencia de otros factores sobre los resultados del tratamiento, llegando a documentar que los tumores con volúmenes de 450 cm^3 o menores tienen la mejor SLE y están directamente correlacionados con la mejor respuesta histológica de Rosen y Huvos.[87] Al respecto, se ha mejorado la calidad de elección de los mejores candidatos para la preservación de la extremidad, y se ha concluido que la cirugía completa con márgenes quirúrgicos libres de tumor es el principal factor de protección para la recaída local y metastásica. La SLE de los pacientes con metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico aún sigue siendo escasa, alcanzando entre 30 y 40% según la literatura internacional y en la población del INP.[87,88]

Con el mejoramiento de los porcentajes de supervivencia en los pacientes con OS se ha procurado también una mejor calidad de vida. En un intento por reducir la morbilidad funcional y psicológica, en los últimos 20 años, en forma progresiva, se han mejorado las técnicas de selección de los pacientes candidatos a la cirugía de preservación de la extremidad, que incluye la resección completa del bloque del tumor y la colocación de una endoprótesis, que puede ir desde un injerto óseo vascularizado autólogo o un aloinjerto de donador relacionado, generalmente de alguno de los padres del paciente, hasta una endoprótesis articulada de titanio. A través de estos 20 años se ha aprendido que la selección apropiada y estricta de los pacientes para esta modalidad quirúrgica es esencial.

El enfoque quirúrgico en la cirugía de preservación de la extremidad nunca debe comprometer el objetivo de remover tanto el tumor grueso como el microscópico, dejando siempre los márgenes quirúrgicos proximales y distales libres de tumor, así como los tejidos blandos. Si hay duda de que esta escisión completa pueda ser realizada, la amputación es el procedimiento indicado. La recurrencia local es intolerable, porque la disemina-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ción metastásica del tumor invariablemente será lo siguiente. Así lo demuestra un análisis de factores pronóstico asociados a los resultados finales del tratamiento, realizado por el grupo del INP.[87]

Un análisis más reciente de los resultados en los pacientes con OS de alto grado de la extremidad demostró que, aun con un aumento significativo del porcentaje de pacientes que debutaron con metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico (58%), el esquema intenso y corto de quimioterapia sistémica combinada utilizando altas dosis escaladas de CTX y VP–16 en la adyuvancia fue capaz de lograr en estos pacientes tasas de SLE y SG a 10 años de 30 y 35%, respectivamente. En los pacientes sin metástasis en el momento del diagnóstico se documentó una SLE en 65% y una SG en 70%. Los pacientes con buena respuesta histológica tuvieron una SG de 80%, indicando que la CTX y el VP–16, que aun en otros grupos resultan cuestionables en cuanto a su eficacia y efectos tardíos, fueron capaces de alcanzar resultados similares a las series más actuales, con relativamente pocos eventos adversos y sin reportes de segundas neoplasias hasta el momento durante el seguimiento.[88]

El tratamiento curativo del OS consiste en cirugía y quimioterapia sistémica combinados. Los protocolos de tratamiento más actuales incluyen un periodo inicial de quimioterapia, seguido por resección de todos los sitios de enfermedad clínicamente detectables, incluyendo las metástasis si están presentes, y reinicio de una quimioterapia de mantenimiento hasta completar el tratamiento.

En los últimos 30 años ninguna nueva combinación en dosis y fármacos usados en el esquema MAP ha mejorado los porcentajes de supervivencia ya dados, así como tampoco cuando se ha comparado con otros regímenes de tratamiento.

Al día de hoy, en 30 años, aun cuando en otras neoplasias malignas existe un gran número de otros antineoplásicos y nuevos fármacos, y se ha probado la eficacia de la terapia blanco, en el OS los fármacos antineoplásicos mencionados son los únicos que han probado utilidad en este tumor y no hay más. En conclusión, existe una necesidad urgente de probar y tener nuevos fármacos antiosteosarcoma para mejorar los porcentajes de supervivencia detenidos en esta neoplasia durante los últimos 30 años.

Una de las estrategias noveles de tratamiento para OS que ha sido explorada e investigada durante cerca de 30 años, y recientemente reportada en beneficio de los pacientes con esta neoplasia, es la inmunoterapia diseñada para explotar la interacción tumor–microambiente. Esta generación de respuesta inmunitaria– inflamatoria contra el tumor es un enfoque ejemplificado por el inmunomodulador mifamurtida.[11]

La mifamurtida, o muramil tripéptido de fosfatidiletanolamina liposomal (L–MTP–PE/*liposomal muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine),* es un derivado lipofílico completamente sintético del muramil dipéptido, el cual es el más pequeño inmunoestimulador natural, componente de las paredes celulares de bacterias grampositivas y gramnegativas. Mifamurtida es un inmunorregulador con efectos antitumor que parece estar mediado por la activación de monocitos y macrófagos, investigado durante cerca de 30 años en el *M. D. Anderson Cancer Center* y estudiado por el *Children's Cancer Group* (CCG) y el *Pediatric Oncology Group* (POG) en el *Intergroup Study 0133* (INT 0133), que combinado con quimioterapia adyuvante en OS puede ayudar a disminuir la cifra de 30 a 40% de posibilidades de desarrollar metástasis pulmonares por resistencia a la quimioterapia citotóxica utilizada en estos pacientes, convirtiéndose en el primer tratamiento novel, después de 30 años de una meseta en los resultados del tratamiento del OS, capaz de ayudar a la quimioterapia citotóxica a reducir el desarrollo y la recurrencia de metástasis pulmonares en OS y mantener la SG mejorada a 10 años, aspirando consecuentemente a la curación de los pacientes. La adición de mifamurtida a la quimioterapia también resultó en una tendencia hacia la mejoría de la SLE y en la reducción de un tercio del riesgo de muerte en los pacientes con OS.[117,118]

Se han realizado un largo número de estudios fases I y II que usaron mifamurtida, en los cuales se demostró que la duración del tratamiento con mifamurtida es un parámetro muy importante para ejercer su eficacia clínica. Su eficacia, cuando se combina con quimioterapia adyuvante comparada con quimioterapia adyuvante sola, fue evaluada en un largo estudio clínico fase III, prospectivo, aleatorizado y multicéntrico, iniciado por el CCG y el POG, y referido como el *Intergroup Study 0133.*[119] El análisis original de la SLE en el estudio colaborativo INT–0133 no demostró un beneficio aparente; sin embargo, un análisis posterior, con 28 meses más de seguimiento adicional, demostró una ventaja en la SG para OS no metastásico y metastásico. Estos resultados han sido nuevamente discutidos por Meyers y col., y se ha concluido que no existe una interacción entre la mifamurtida y los fármacos quimioterapéuticos comúnmente usados para el osteosarcoma, incluyendo DOX, CDDP, HDMTX e IFOS. La supervivencia global a seis años del diagnóstico en OS no metastásico fue mejorada de 70% sin mifamurtida a 78% con mifamurtida *(P* = 0.03). En este estudio, el primero en 30 años, fue comparada la SG en el *Surveillance Epidemiology and End*

Results (SEER) con la era de la prequimioterapia *vs.* la era de la quimioterapia (1987 a 2002), demostrando un mejoramiento en la supervivencia hasta ahora documentada en OS. Aunque la cohorte de pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico fue más pequeña y no alcanzó una significancia estadística, sí hubo 13% más de mejoramiento en la supervivencia global de estos pacientes.[120] La meseta sostenida en las curvas de SLE y SG para el grupo metastásico indica el desarrollo de un efecto duradero del tratamiento años después de la administración de mifamurtida.[11,118]

Igual que toda la terapia para el cáncer, la mifamurtida también tiene efectos adversos secundarios tolerables bien descritos, documentados y científicamente reportados, compatibles con la vida. El perfil de tolerabilidad de la mifamurtida está largamente fundamentado sobre datos recopilados en 248 pacientes.[11] La mifamurtida fue generalmente bien tolerada. Todos los pacientes estudiados experimentaron al menos un evento adverso. Los eventos adversos más reportados incluyen fiebre, náusea, fatiga, taquicardia, dolor de cabeza, vómito, mialgia, hipotensión, hipertensión, hipotermia, anorexia, disnea, tos, constipación, discinesia y dolor, en ese orden de frecuencia. La mayoría de estos eventos adversos son de gravedad media y moderada, están relacionados con la actividad biológica del fármaco y generalmente responden al tratamiento paliativo. No hay evidencia de toxicidad acumulable y no hay evidencia de toxicidad orgánica. Se ha observado que la mayoría de los pacientes experimentan alguno de los eventos adversos señalados con la infusión inicial del fármaco, pero no con las infusiones subsecuentes. La premedicación puede ayudar a prevenir o reducir la gravedad de los síntomas, los cuales son pasajeros y reversibles.[11] En México, en la experiencia del Grupo Mexicano de Osteosarcoma en una cohorte pequeña, la terapia con mifamurtida fue segura y bien tolerada; los eventos adversos documentados fueron típicamente de grados I y II, pasa-

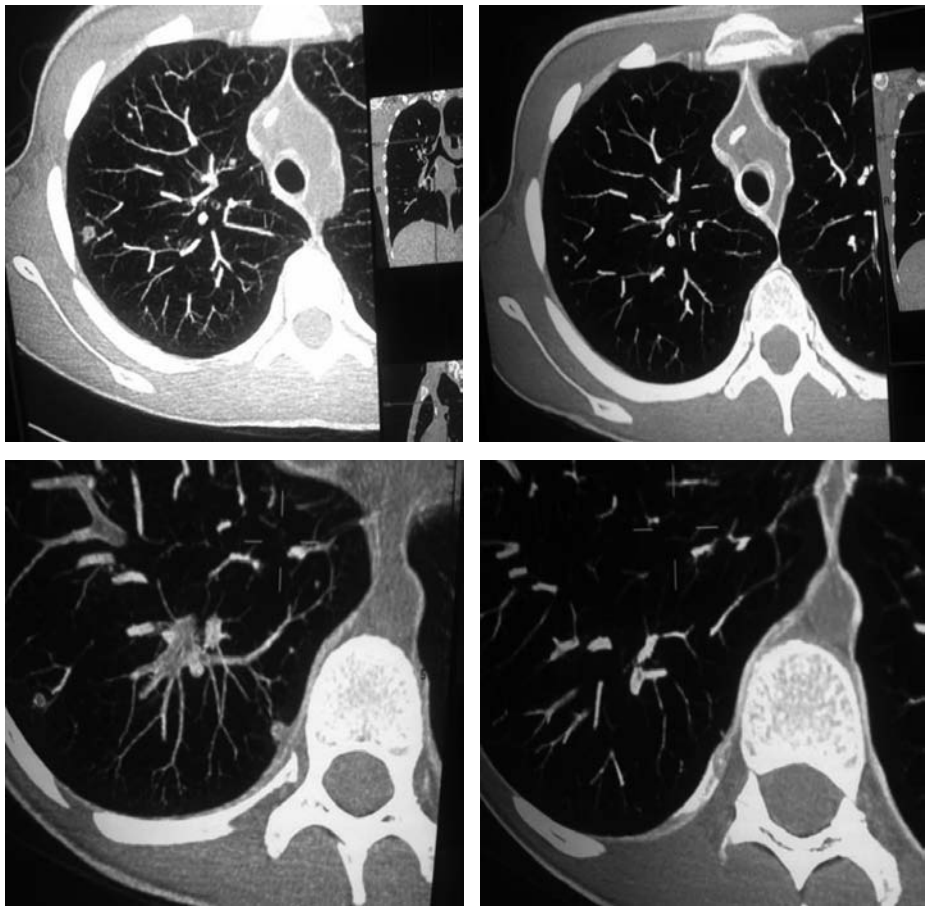


Figura 6–4. A la izquierda: tomografía pulmonar de alta resolución con múltiples nódulos pulmonares bilaterales, desarrollados después de ocho dosis de mifamurtida en un paciente de 11 años de edad con osteosarcoma, tratado sólo con este inmunorregulador, representando cúmulos de macrófagos activados. A la derecha, ocho semanas después, una nueva tomografía pulmonar de alta resolución demuestra la desaparición de estos nódulos. La teoría del síndrome de activación macrofágica con supermacrófagos, desencadenada por mifamurtida para fagocitar micrometástasis pulmonares, puede explicar lo anterior.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

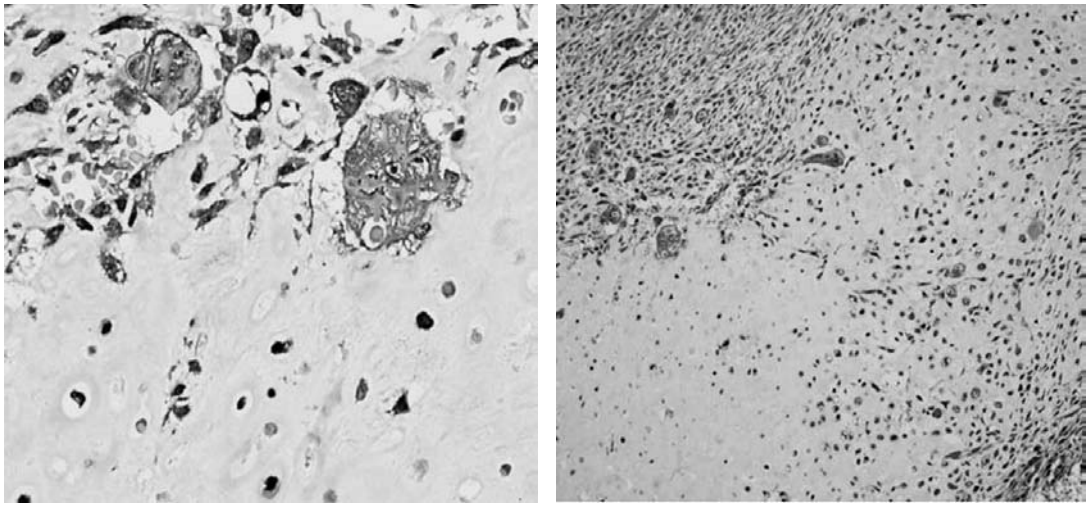


Figura 6–5. Paciente de 13 años de edad con osteosarcoma, que bajo tratamiento con mifamurtida desarrolla un nódulo pulmonar único, el cual fue resecado quirúrgicamente. El análisis anatomopatológico reveló metástasis de osteosarcoma fibroblástico. Las fotografías corresponden a material de ese nódulo marcados con CD 68 (macrófagos) en café y anti–EGFR en rojo. Las células neoplásicas (metástasis de osteosarcoma) tiñen en café también; sin embargo, la morfología y su marcada presencia en un sustrato de esclerosis y calcificación las distinguen perfectamente de los macrófagos marcados con CD 68. EFGR fue usado como un receptor en las células metastásicas de osteosarcoma, bicolor, que una vez dentro del macrófago cambia a rojo. EFGR se realizó en este caso en particular para demostrar que efectivamente las células neoplásicas viables están siendo fagocitadas por macrófagos activados por mifamurtida.

jeros, y generalmente respondieron al tratamiento paliativo.[121]

La mifamurtida es más efectiva contra una carga baja de tumor, es decir, contra las micrometástasis que permanecen presentes después de la extirpación de toda la enfermedad clínicamente visible, ya que su acción sobre el sistema inmunitario al estimular macrófagos reforzados puede erradicar las micrometástasis persistentes del tumor que no son eliminadas por la quimioterapia utilizada o son resistentes a ella, lo que, en consecuencia, ha mejorado la supervivencia global a seis años en los pacientes con osteosarcoma no metastásico, con una reducción de al menos un tercio del riesgo de muerte por metástasis pulmonares.[122]

Kleinerman y col. reportaron cambios histológicos únicos en las metástasis pulmonares de pacientes con OS siguiendo la terapia con mifamurtida, demostrando una fibrosis periférica rodeando al tumor, con una infiltración por células inflamatorias y neovascularización.[123]

En el INP la autora ha tenido la oportunidad de documentar estos hallazgos, pero también se demostró que la estimulación pulmonar de macrófagos por mifamurtida puede manifestarse como macrófagos activados agrupados en nódulos pulmonares (figura 6–4), fagocitando enfermedad micrometastásica pulmonar (figura 6–5), y consecuentemente previniendo el desarrollo de metástasis pulmonares macroscópicas y la recaída. Estos sorprendentes hallazgos histológicos demuestran que mifamurtida liposomal tiene un real efecto biológico sobre las micrometástasis pulmonares en OS.[124]

Sobre estas bases, la mifamurtida puede ser considerada para su inclusión en los protocolos actuales de tratamiento del OS no metastásico, con la esperanza de que llegue a ser un fármaco estándar para el tratamiento del osteosarcoma por muchos años, justo como la DOX, el CDDP y el MTX son considerados, eliminando las metástasis pulmonares ocultas (la causa más común de muerte de los pacientes con osteosarcoma) tanto como la mejor y más temprana terapia de salvamento.[11]

CONSIDERACIONES FUTURAS

Los osteosarcomas tienen numerosas aberraciones cromosómicas y se caracterizan por cariotipos complejos, por lo que en la actualidad se realizan intentos para predecir la respuesta de los pacientes a la quimioterapia preoperatoria con base en estos perfiles genéticos. Su identificación parece ser fundamental para el desarrollo de una mejor comprensión de la patogénesis molecular del osteosarcoma y para el descubrimiento de nuevas terapias dirigidas para su tratamiento.[38,125]

REFERENCIAS

1. **Luetke A, Meyers PA, Lewis I, Juergens H:** Osteosarcoma treatment–Where do we stand? A state of the art review. *Cancer Treat Rev* 2013.
2. **Zhu L, McManus MM, Hughes DP:** Understanding the biology of bone sarcoma from early initiating events through late events in metastasis and disease progression. *Front Oncol* 2013;3(230):1–17.
3. **Raymond AK, Jaffe N:** Osteosarcoma multidisciplinary approach to the management from the pathologist's perspective. *Cancer Treat Res* 2009;152:63–84.
4. **Sung L, Anderson JR, Donaldson SS, Spunt SL, Crist WM *et al.:*** Late events occurring five years or more after successful therapy for childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Eur J Cancer* 2004;40:1878–1885.
5. **Rainusso N, Wang LL, Yustein JT:** The adolescent and young adult with cancer: state of the art–bone tumors. *Curr Oncol Rep* 2013;15:296–307.
6. **Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds.):** *Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975–2000.* Bethesda, National Cancer Institute, NIH, 2006.
7. **Beckingsale TB:** Osteosarcoma. *Orthop Trauma* 2010;24 (5):321–331.
8. **Yang J, Zhang W:** New molecular insights into osteosarcoma targeted therapy. *Curr Opin Oncol* 2013;25(4):398–406.
9. **Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminiau AH *et al.:*** Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer* 2011;47 (16):2431–2445.
10. **Bielack S, Carrle D, Casali PG:** Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow–up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):iv137–iv139.
11. **Frampton JE:** Mifamurtide. A review of its use in the treatment of osteosarcoma. *Pediatr Drugs* 2010;12(3):141–153.
12. **Ottaviani G, Jaffe N, Delling G *et al.:*** The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:3–13.
13. *Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15–29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975–2000.* Bethesda, National Cancer Institute, NIH, 2006.
14. **Linet MS, Ries LAG, Smith MA *et al.:*** Cancer Surveillance Series: Recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1051.
15. **Rivera Luna R:** Conceptos generales del cáncer infantil en México. En: Rivera LR (ed.): *La investigación en oncología pediátrica. Conceptos básicos y clínicos.* México, Intersistemas, 2000:1–13.
16. **Abdullaev FI, Rivera LR, Roitenburd BV *et al.:*** Mortality pattern in childhood cancer in Mexico. *Arch Med Res* 2000; 31:526.
17. **Pérez CR, Doubova SV, Zapata TM, Flores HS, Frazier L *et al.:*** Scaling up cancer care for children without medical insurance in developing countries: the case of Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 2012;60(2):196–203.
18. **Dahlin DC, Unni KK:** *Bone tumors: general aspects and data on 8 542 cases.* 4ª ed. Springfield, Charles C. Thomas, 1986.
19. **Link MP, Grier HE, Donaldson SS:** Sarcomas of bone. En: Fernbach DJ, Vietti TJ (eds.): *Clinical pediatric oncology.* Mosby Year Book, 1991:545–576.
20. NICE: *Guidance on improving cancer services: improving outcomes for people with sarcoma. The manual.* Londres, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
21. **Link MP, Eilber F:** Osteosarcoma. En: Pizzo PA, Poplack DG (eds.): *Principles and practice of pediatric oncology.* Filadelfia, J. B. Lippincott, 2003:841–866.
22. **Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M:** Malignant bone tumors. En: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG (eds.): *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995.* Bethesda, National Cancer Institute, SEER Program, NIH, 1999:99–110.
23. **Rivera LR, de León BB, Ruano AJ, Castellanos TA, Vázquez C:** Osteosarcoma in children under three years of age. *Med Pediatr Oncol* 2003;41(1):99–100.
24. **Castellanos TA:** Osteosarcoma. En: Rivera LR (ed.): *Hematooncología pediátrica. Principios generales.* México, Editores de Textos Mexicanos, 2006:381–391.
25. **Fraumeni J:** Stature and malignant tumours of bone in childhood and adolescence. *Cancer* 1967;20:967–973.
26. **Kirpensteijn J, Timmermans Sprang EP, van Garderen E, Rutteman GR, Lantinga van Leeuwen IS *et al.:*** Growth hormone gene expression in canine normal growth plates and spontaneous osteosarcoma. *Mol Cell Endocrinol* 2002;197 (1–2):179–185.
27. **Tjalma RA:** Canine bone sarcoma: estimation of relative risk as a function of body size. *J Natl Cancer Inst* 1996;36: 1137.
28. **Varela DJ, Dehner LP:** Postirradiation osteosarcoma in childhood. A clinicopathologic study of three cases and review of the literature. *Am J Pediatr Hem Oncol* 1980;2:263.
29. **Rosemann M, Kuosaite V, Nathrath M, Atkinson MJ:** The genetics of radiation–induced and sporadic osteosarcoma: a unifying theory? *J Radiol Prot* 2002;22(3A):A113–A116.
30. **Singh I, Tsang KY, Blakemore WS:** Immunologic studies in contacts of osteosarcoma in humans and animals. *Nature* 1977;265:541.
31. **Yu A, Watts H, Jaffe N *et al.:*** Concomitant presence of tumour–specific cytotoxic and inhibitor lymphocytes in patients with osteogenic sarcoma. *N Engl J Med* 1977;297:121.
32. **Yazawa M, Setoguchi A, Hong SH, Uyama R *et al.:*** Effect of an adenoviral vector that expresses the canine *p53* gene on cell growth of canine osteosarcoma and mammary adenocarcinoma cell lines. *Am J Vet Res* 2003;64(7):880–888.
33. **Kawashima H, Ogose A, Yoshizawa T, Kuwano R, Hotta Y *et al.:*** Expression of the coxsackievirus and adenovirus receptor in musculoskeletal tumors and mesenchymal tissues: efficacy of adenoviral gene therapy for osteosarcoma. *Cancer Sci* 2003;94(1):70–75.
34. **Song SU, Shin SH, Kim SK, Choi GS, Kim WC *et al.:*** Effective transduction of osteogenic sarcoma cells by a baculovirus vector. *J Gen Virol* 2003;84(Pt 3):697–703.
35. **Marais LC, Ferreira N:** Osteosarcoma in adult patients living with HIV/AIDS. *ISRN Oncol* 2013. http://dx.doi.org/10.1155/2013/219369.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

36. **Wang LL, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM, Lev D *et al.:*** Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund–Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet* 2001;102(1): 11–17.
37. **Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, Levy ML, Lewis RA *et al.:*** Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund–Thomson syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(9):669–674.
38. **Martin JW, Squire JA, Zielenska M:** The genetics of osteosarcoma. *Sarcoma* 2012:627254.
39. **Sidorova JM:** Roles of the Werner syndrome RecQ helicase in DNA replication. *DNA Repair (Amst)* 2008;7:1776–1786.
40. **Liu Y, West SC:** More complexity to the Bloom's syndrome complex. *Genes Dev* 2008;22:2737–2742.
41. **Jin W, Liu H, Zhang Y, Otta SK, Plon SE *et al.:*** Sensitivity of RECQL4–deficient fibroblasts from Rothmund–Thomson syndrome patients to genotoxic agents. *Hum Genet* 2008; 123:643–653.
42. **Friend SH, Bernards R, Rogelj S *et al.:*** A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986;323:643.
43. **Ma D, Zhou P, Harbour JW:** Distinct mechanisms for regulating the tumour suppressor and antiapoptotic functions of Rb. *J Biol Chem* 2003;278(21):19358–19366.
44. **Gorlick R, Khanna C:** Osteosarcoma. *J Bone Miner Res* 2010;25(4):683–691.
45. **Janeway K, Gorlick R, Bernstein M:** Osteosarcoma. En: Orkin S, Fisher D, Look A *et al.* (eds.): *Oncology of infancy and childhood.* Filadelfia, Saunders Elsevier, 2009:871–910.
46. **Miura M, Chen XD, Allen MR *et al.:*** A crucial role of caspase–3 in osteogenic differentiation of bone marrow stromal stem cells. *J Clin Invest* 2004;114:1704–1713.
47. **Schwab JH, Antonescu CR, Athanasian EA *et al.:*** A comparison of intramedullary and juxtacortical low–grade osteogenic sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1318–1322.
48. **Kaste SC, Fuller CE, Saharia A *et al.:*** Pediatric surface osteosarcoma: clinical, pathologic, and radiologic features. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:152–162.
49. **Marina N, Gorlick R, Bielack S:** Pediatric osteosarcoma. En: Carroll W, Finlay J (eds.): *Cancer in children and adolescents.* Sudbury, Jones and Bartlett, 2010:383–394.
50. **Walkley CR, Qudsi R, Sankaran VG *et al.:*** Conditional mouse osteosarcoma, dependent on p53 loss and potentiated by loss of Rb, mimics the human disease. *Genes Dev* 2008; 22:1662–1676.
51. **Berman SD, Calo E, Landman AS *et al.:*** Metastatic osteosarcoma induced by inactivation of Rb and p53 in the osteoblast lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:11851–11856.
52. **Lin PP, Pandey MK, Jin F *et al.:*** Targeted mutation of p53 and Rb in mesenchymal cells of the limb bud produces sarcomas in mice. *Carcinogenesis* 2009;30:1789–1795.
53. **Mohseny AB, Szuhai K, Romeo S *et al.:*** Osteosarcoma originates from mesenchymal stem cells in consequence of aneuploidization and genomic loss of Cdkn2. *J Pathol* 2009; 219:294–305.
54. **Tolar J, Nauta AJ, Osborn MJ *et al.:*** Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2007;25:371–379.
55. **Brun J, Dieudonne FX, Marty C, Muller J, Schule R *et al.:*** FHL2 silencing reduces Wnt signaling and osteosarcoma tumorigenesis *in vitro* and *in vivo. PLoS One* 2013;8(1): e55034.
56. **Rubin EM, Guo Y, Tu K, Xie J, Zi X *et al.:*** Wnt inhibitory factor 1 decreases tumorigenesis and metastasis in osteosarcoma. *Mol Cancer Ther* 2010;9(3):731–741.
57. **Engin F, Bertin T, Ma O, Jiang MM, Wang L *et al.:*** Notch signaling contributes to the pathogenesis of human osteosarcomas. *Hum Mol Genet* 2009;18(8):1464–1470.
58. **Zhang P, Yang Y, Zweidler MPA, Hughes DP:** Critical role of notch signaling in osteosarcoma invasion and metastasis. *Clin Cancer Res* 2008;14(10):2962–2969.
59. **Enomoto M, Hayakawa S, Itsukushima S *et al.:*** Autonomous regulation of osteosarcoma cell invasiveness by Wnt5a/Ror2 signaling. *Oncogene* 2009;28:3197–3208.
60. **Overholtzer M, Rao PH, Favis R, Lu XY, Elowitz MB *et al.:*** The presence of p53 mutations in human osteosarcomas correlates with high levels of genomic instability. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(20):11547–11552.
61. **Miller CW, Aslo A, Tsay C *et al.:*** Frequency and structure of p53 rearrangements in human osteosarcoma. *Cancer Res* 1990;50:7950.
62. **Lynch HT, Deters CA, Hogg D, Lynch JF, Kinarsky Y *et al.:*** Familial sarcoma: challenging pedigrees. *Cancer* 2003; 98(9):1947–1957.
63. **Van Dartel M, Cornelissen PW, Redeker S, Tarkkanen M, Knuutila S *et al.:*** Amplification of 17p11.2 approximately p12, including PMP22, TOP3A, and MAPK7, in high–grade osteosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;139(2):91–96.
64. **Bayani J, Zielenska M, Pandita A, Al–Romaih K, Karaskova J *et al.:*** Spectral karyotyping identifies recurrent complex rearrangements of chromosomes 8, 17, and 20 in osteosarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;36(1):7–16.
65. **Johnson PTL, Nellissery MJ, Ammerman DG, Pathmanathan D, Bhatia P *et al.:*** Determination of a minimal region of loss of heterozygosity on chromosome 18q21.33 in osteosarcoma. *Int J Cancer* 2003;105(2):285–288.
66. **Ruggieri P, Sim FH, Bond JR *et al.:*** Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer* 1994;73:1411.
67. **Romero RL, Castellanos TA, Ridaura SC, López CE, Pasquel GVP *et al.:*** Osteosarcoma telangiectásico en un quiste óseo aneurismático de fémur. *GAMO* 2012;11(5):338–343.
68. **Oliveira AM, Pérez AAR, Inwards CY *et al.:*** USP6 and CDH11 oncogenes identify the neoplastic cell in primary aneurismal bone cysts and are absent in so called secondary aneurismal bone cyst. *Am J Pathol* 2004;165:1773–1780.
69. **Kyriakos M, Hardy D:** Malignant transformation of aneurismal bone cyst with an analysis of the literature. *Cancer* 1991;68:1770–1780.
70. **Saito T, Oda Y, Kawaguchi K *et al.:*** Five–year evolution of a telangiectatic osteosarcoma initially managed as an aneurismal bone cyst. *Skeletal Radiol* 2005;34(5):290–294.
71. **Anract P, Pinieux G *et al.:*** Malignant fibrous histiocytoma at the site of a previously treated aneurismal bone cyst: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:106–111.
72. **Wuisman P, Roessner A, Blasius S *et al.:*** High malignant surface osteosarcoma arising at the site of a previously treated aneurismal bone cyst. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119 (7):375–378.
73. **Hsu CC, Wang JW, Huang CH *et al.:*** Osteosarcoma at the site of a previously treated aneurismal bone cyst. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(2):395–398.

74. **Fox MG, Trotta BM:** Osteosarcoma: review of the various types with emphasis on recent advancements in imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2013;17(2):123–136.
75. **Bullough PG:** *Orthopaedic pathology.* 4ª ed. Edinburgh, Mosby, 2007.
76. **Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F:** *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone.* Lyon, IARC Press, 2002.
77. **Klein MJ, Siegal GP:** Osteosarcoma. Anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 2006;125:555e81.
78. **Dahlin DC, Unni KK:** Osteosarcoma of bone and its important recognizable varieties. *Am J Surg Pathol* 1977;1:61.
79. **Liu JJ, Liu S, Wang JG, Zhu W, Hua YQ *et al.:*** Telangiectatic osteosarcoma: a review of literature. *Onco Targets Ther* 2013;6:593–602.
80. **Colomina J, Peiro A, Trullols L, García I:** Telangiectatic osteosarcoma. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2013;21(1):96–99.
81. **Hayashi K, Tsuchiya H, Yamamoto N, Shirai T, Nishida H *et al.:*** Diagnosis and treatment of low–grade osteosarcoma: experience with nine cases. *Int J Clin Oncol* 2013.
82. **Arslan HS, Aydin O, Dervisoglu S, Oksüz DC, Kantarci F *et al.:*** Low–grade osteosarcoma, review of 15 cases in a series of 156 osteosarcoma cases. *Turk Patoloji Derg* 2011;27 (2):138–143.
83. **Kaste SC, Fuller CE, Saharia A, Neel MD, Rao BN *et al.:*** Pediatric surface osteosarcoma: clinical, pathologic, and radiologic features. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:152–162.
84. **Schwab JH, Antonescu CR, Athanasian EA, Boland PJ, Healey JH *et al.:*** A comparison of intramedullary and juxtacortical low–grade osteogenic sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1318–1322.
85. **Cesari M, Alberghini M, Vanel D, Palmerini E, Staals EL *et al.:*** Periosteal osteosarcoma. A single–institution experience. *Cancer* 2011;117:1731–1735.
86. **Staals EL, Bacchini P, Bertoni F:** High–grade surface osteosarcoma. A review of 25 cases from the Rizzoli Institute. *Cancer* 2008;112:1592–1599.
87. **Castellanos TA, Rivera LR, Cárdenas CR, Figueroa CJJ, Leal CCA:** Influence of prognostic factors in pediatric high–grade osteosarcoma survival. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl). http://meetinglibrary.asco.org.
88. **Castellanos TA, Zapata TM, Peña del Castillo H, Figueroa CJJ:** Results with the intensive chemotherapy Mexican regimen in the treatment of pediatric high–grade osteosarcoma: experience at the Instituto Nacional de Pediatría. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl). http:// meetinglibrary.asco.org.
89. **Thorpe W, Reilly J, Rosenberg S:** Prognostic significance of alkaline phosphatase measurements in patients with osteogenic sarcoma receiving chemotherapy. *Cancer* 1979;43: 2178.
90. **Link MP, Goorin AM, Horowitz M *et al.:*** Adjuvant chemotherapy of high grade osteosarcoma of the extremity: updated results of the Multi–Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop* 1991:270–278.
91. **Murphy WA Jr:** Imaging bone tumors in the 1990's. *Cancer* 1991;67:1169.
92. **Gillespy T, Manfrini M, Ruggieri P *et al.:*** Staging of intraosseous extent of osteosarcoma: correlation of preoperative CT and MR imaging with pathologic macroslides. *Radiology* 1988;167:765.
93. **Lietman SA, Joyce MJ:** Bone sarcomas: overview of management, with a focus on surgical treatment considerations. *Clev Clin J Med* 2010;77(Suppl 1):S8–S12.
94. **Neifeld J, Michaelis L, Doppman J:** Suspected pulmonary metastases: correlation of chest X–ray, whole lung tomograms and operative findings. *Cancer* 1977;39:383.
95. **McKillop J, Etcubanas E, Goris M:** The indications for and limitations of bone scintigraphy in osteogenic sarcoma: a review of 55 patients. *Cancer* 1981;48:1133.
96. **Damron TA, Ward WG, Stewart A:** Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma. National Cancer Data Base Report. *Clin Orthop Relat Res* 2007;459:40e7.
97. **Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA:** Current concepts review: the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62:1027.
98. **Wolf RE, Enneking WF:** The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. *Orthop Clin N Am* 1996;27:473e81.
99. **Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA:** A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;153:106–120.
100. **Ando K, Heymann MF, Stresing V, Mori K, Rédini F *et al.:*** Current therapeutic strategies and novel approaches in osteosarcoma. *Cancer* 2013;5:591–616.
101. **Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ:** Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 1994;12:423.
102. **Rosen G, Marcove RC, Huvos AG *et al.:*** Primary osteogenic sarcoma: eight–year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106(Suppl):55.
103. **Wunder JS, Paulian G, Huvos AG *et al.:*** The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Ann* 1998;80:1020–1033.
104. **Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, Sydes MR, Grimer R *et al.:*** Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:112–128.
105. **Feugeas O, Guriec N, Babin Boilletot A *et al.:*** Loss of heterozygosity of the RB gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma (published erratum appears in *J Clin Oncol* 1996;14(8):2411). *J Clin Oncol* 1996;14:467–472.
106. **Baldini N, Scotlandi K, Barbanti Brodano G *et al.:*** Expression of P–glycoprotein in high–grade osteosarcomas in relation to clinical outcome. *N Engl J Med* 1995;333:1380–1385.
107. **Li X, Moretti VM, Ashana AO, Lackman RD:** Impact of close surgical margin on local recurrence and survival in osteosarcoma. *Internat Orthop (SICOT)* 2012;36:131–137.
108. **Buddingh EP, Anninga JK, Versteegh MI, Taminiau AH, Egeler RM *et al.:*** Prognostic factors in pulmonary metastasized high–grade osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(2):216–221.
109. **Chou AJ, Gorlick R:** Chemotherapy resistance in osteosarcoma: current challenges and future directions. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:1075–1085.
110. **Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Picci P, Mercuri M *et al.:*** High dose ifosfamide in combination with high dose methotrexate, adriamycin and cisplatin in the neoadjuvant treatment of extremity osteosarcoma: preliminary results of an Italian sarcoma group/Scandinavian Sarcoma Group Pilot Study. *J Chemother* 2002;14:198–206.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

111. **Eselgrim M, Grunert H, Kühne T *et al.:*** Dose intensity of chemotherapy for osteosarcoma and outcome in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:42–50.
112. **Ta HT, Dass CR, Choong PF, Dunstan DE:** Osteosarcoma treatment: state of the art. *Cancer Metastasis Rev* 2009;28: 247–263.
113. **Meyers PA, Heller G, Healey J *et al.:*** Chemotherapy for non–metastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan–Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992;10:5–15.
114. **Imran H, Enders F, Krailo M *et al.:*** Effect of time to resumption of chemotherapy after definitive surgery on prognosis for non–metastatic osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:604–612.
115. **Nagarajan R, Kamruzzaman A, Ness KK *et al.:*** Twenty years of follow–up of survivors of childhood osteosarcoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2011;117:625–634.
116. **Carrle D, Bielack S:** Osteosarcoma lung metastases detection and principles of multimodal therapy. *Cancer Treat Res* 2009;152:165–184.
117. **Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML *et al.:*** Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival–a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26: 633–638.
118. **Meyers PA:** Muramyl tripeptide (mifamurtide) for the treatment of osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9 (8):1035–1049.
119. **Anderson PM, Tomaras M, McConnell K:** Mifamurtide in osteosarcoma–a practical review. *Drugs Today* 2010;46(5): 327–337.
120. **Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD *et al.:*** Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma. *Cancer* 2009:1–10.
121. **Castellanos Toledo A, Arroyo Acosta B, Robles Aviña JA, García Espinoza AC, Vega Vega L *et al.:*** Mifamurtide therapy produces well tolerated and reversible inflammatory symptoms in children with non–metastatic high–grade osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(S3):89–90 (SIOP abstract).
122. **Reid U, Smith A:** Mepact–a new treatment for osteosarcoma. *Expert Opin Osteosarcoma* 2010;1:1–20.
123. **Kleinerman ES, Raymond AK, Bucana CD *et al.:*** Unique histological changes in lung metastases of osteosarcoma patients following therapy with liposomal muramyl tripeptide (CGP 19835A lipid). *Cancer Immunol Immunother* 1992; 34:211–220.
124. **Castellanos Toledo A, Vega Vega L, López Ruiz M, Figueroa Carbajal J:** Pulmonary macrophage activation syndrome in children with non metastatic osteosarcoma following mifamurtide treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(S3): 87 (SIOP abstract).
125. **Choy E, Hornicek F, Macconaill L *et al.:*** High–throughput genotyping in osteosarcoma identifies multiple mutations in phosphoinositide–3–kinase and other oncogenes. *Cancer* 2012;118:2905–2914.

Capítulo 7

Evaluación clínica y por imagen de la respuesta del osteosarcoma al tratamiento neoadyuvante

Armando Martínez Ávalos, Daniel Ortiz Morales

INTRODUCCIÓN

El concepto de quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante en osteosarcoma fue introducido primero por Rosen y explorada inicialmente por investigadores del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* en un esfuerzo por aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía de preservación de la extremidad afectada, intentando facilitar la resección quirúrgica del tumor primario y ganar tiempo extra para la construcción de una endoprótesis. Sin embargo, el concepto primario de Rosen no sólo fue facilitar la resección quirúrgica del tumor primario con la administración de quimioterapia antes de la cirugía definitiva del mismo, sino también tener la oportunidad de tratar teóricamente a 80% de las probables micrometástasis presentes en el momento del diagnóstico y de conocer además la evaluación histológica de la respuesta de ese tumor primario al tratamiento prequirúrgico. Hoy en día la evaluación histológica de la respuesta del tumor primario a la quimioterapia neoadyuvante sigue siendo uno de los objetivos principales de la administración preoperatoria de quimioterapia en osteosarcoma, por ser un fuerte factor de predicción de los resultados finales del tratamiento; asimismo, es considerada el estándar de oro vigente para evaluar dicha respuesta, prevaleciendo sobre los criterios clínicos por ser un concepto altamente confiable y frecuentemente validado en múltiples investigaciones para predecir el pronóstico en osteosarcoma. Aunque en la actualidad existen criterios clínicos y radiológicos que pueden ser usados en esta neoplasia para evaluar respuestas tempranas básicamente, como se revisará más adelante, éstos no han mostrado tener la misma capacidad de evaluación ni de predicción que hasta el momento la respuesta histológica ha demostrado tener en este tumor; sin embargo, la utilidad de estos criterios clínicos debe seguir siendo explorada ante la necesidad permanente de tener una herramienta de diagnóstico capaz de predecir respuestas en el tumor primario antes de la cirugía definitiva, permitiendo tomar decisiones tempranas y la estratificación de riesgos en estos pacientes.

DEFINICIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En 1981 la Organización Mundial de la Salud estableció los criterios de evaluación de respuesta al tratamiento en general, en los cuales se requiere la medición del tumor en dos diámetros perpendiculares, definiendo como respuesta tumoral inducida por quimioterapia a la reducción de por lo menos 50% del producto de dichos diámetros.[1] En el año 2000 el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) de EUA y la Asociación Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés) modificaron los criterios reemplazando las mediciones bidimensionales por unidimensionales y definieron la respuesta tumoral como una disminución de 30% en el diámetro mayor.[2]

En el caso específico del osteosarcoma, la respuesta se evalúa histológicamente con el porcentaje de necrosis presente en el tumor primario debido al efecto de la quimioterapia neoadyuvante y se asocia al porcentaje final de supervivencia, así como a la elección más ade-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cuada del tratamiento subsecuente para los pacientes.[3] Estrictamente, esta respuesta sólo se puede determinar de manera histológica después de la resección completa del tumor primario; antes de esto los cambios que puede haber en el tamaño del tumor durante la neoadyuvancia en osteosarcoma tienen poca correlación con la respuesta histológica a la quimioterapia, por lo que no pueden predecir el comportamiento final del mismo.[4]

En el osteosarcoma la determinación de la respuesta del tumor al tratamiento neoadyuvante es esencial para normar la conducta terapéutica y así mejorar la supervivencia, como objetivo principal, y la preservación de la extremidad, en segundo término. La decisión del tipo de cirugía definitiva a realizarse en el tratamiento del tumor primario debe estar sólo determinada por los hallazgos clínicos y radiológicos presentes en el momento del diagnóstico, y debe ser tomada por el grupo interdisciplinario desde ese momento, evaluando las posibilidades reales de preservación de la extremidad y muy objetivamente a los candidatos indiscutibles de una cirugía radical, amputación o desarticulación, de acuerdo con el estado del tumor en los estudios de imagen en el momento del diagnóstico, sin depender de la respuesta observada o de la disminución del tamaño del tumor durante el tratamiento en los pacientes definidos desde el diagnóstico para ser sometidos a una cirugía radical. Por el contrario, una mala respuesta del tumor demostrada por progresión en las evaluaciones clínicas y radiológicas durante el tratamiento neoadyuvante en los candidatos a cirugía de preservación será indicación absoluta de cirugía radical. Por lo tanto, el monitoreo clínico y radiológico debe ser periódico, metódico e interdisciplinario. Hacerlo antes de cada ciclo de quimioterapia, cada dos semanas, será lo adecuado. La evolución clínica, la modificación de los parámetros de laboratorio y las imágenes radiológicas del tumor primario son los elementos fundamentales para definir la respuesta al tratamiento. Éstos deberán correlacionarse para obtener una impresión diagnóstica objetiva y certera.

La efectividad de la evaluación será comprobada mediante la regla de oro, que es el estudio histopatológico que revelará el porcentaje de tumor aún viable.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA RESPUESTA

El dolor es la manifestación clínica más importante en el diagnóstico del osteosarcoma; se presenta en más de 90% de los pacientes y, obviamente, es la manifestación que lleva al paciente a consultar a un médico. Se presenta por destrucción del periostio e inicialmente puede ser indolente, pero se hace constante e intenso al grado de impedir el movimiento.

Al iniciar el tratamiento el dolor deberá remitir en un plazo máximo de dos semanas para evidenciar buena respuesta al tratamiento. Esta buena evolución casi siempre se correlaciona con las modificaciones en las imágenes radiológicas.

Existen condiciones poco frecuentes en las que el dolor no se presenta, generalmente en la variante histológica yuxtacortical del osteosarcoma. Sin embargo, la ausencia de este síntoma sugiere mal pronóstico en el osteosarcoma convencional.

El aumento en el tamaño es secundario a varios factores, como la inflamación, provocada por la ruptura del periostio y la corteza y la infiltración de partes blandas. Generalmente se presenta después de que el dolor hace su debut. Sería fácil pensar que la disminución de tamaño es un parámetro exacto para determinar la respuesta. En efecto lo es, pero la medición no es clínica ni superficial. La radiografía simple, la tomografía del tumor primario y la angiografía no son métodos correctos para evaluar el tamaño como respuesta en el osteosarcoma. Hay que recordar que se está tratando a un paciente en crecimiento, por lo que el volumen se puede mantener igual, disminuir e incluso aumentar, ya que se puede necrosar o ser sustituido por fibrosis o incluso por hueso sano.

Las definiciones estándar para respuesta parcial (50% o mayor reducción del tamaño tumoral) y respuesta completa (desaparición completa del tumor) son subjetivas, con probabilidad de error, y son difíciles de aplicar en lesiones que nacen de los huesos. La medición de los cambios volumétricos basados en los estudios diagnósticos de imagen es de mayor utilidad que los métodos clínicos.

EVALUACIÓN POR LABORATORIO

No existen marcadores bioquímicos de respuesta. Inicialmente la fosfatasa alcalina (FA) y la deshidrogenasa láctica (DHL) se proyectaban como enzimas que orientarían hacia la carga tumoral, especialmente la FA y la DHL hacia la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la cantidad de pacientes con elevación de estas dos enzimas es tan reducida que no se pueden considerar como parámetro de respuesta.

Figura 7–1. Radiografías simples de un paciente con osteosarcoma de fémur distal. ***A.*** En el momento del diagnóstico. ***B.*** Después de recibir cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante. ***C.*** Radiografía del fémur posterior a la resección quirúrgica.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA POR IMAGEN

Los estudios radiológicos desempeñan el papel primordial en el diagnóstico y durante el tratamiento de los pacientes con osteosarcoma. A pesar de los avances tecnológicos en el terreno de la radiología, la radiografía simple de la extremidad en sus dos posiciones y comparativa sigue siendo la evidencia de sospecha diagnóstica por excelencia, además de que orienta al diagnóstico diferencial y al diagnóstico de fracturas patológicas. Es el instrumento ideal de valoración de respuesta al tratamiento neoadyuvante en osteosarcoma, ya que no es invasiva, provee menor radiación que una tomografía computarizada o una tomografía por emisión de positrones, no requiere medio de contraste —el cual generalmente es nefrotóxico—, se puede realizar con facilidad y es poco costosa. Sin embargo, no es útil para la determinación del compromiso del canal medular, para delimitar la afección a los tejidos blandos, a menos que éstos estén altamente calcificados, y para evaluar el compromiso del paquete neurovascular, los cuales son criterios radiológicos indispensables para tomar la decisión quirúrgica de preservación o cirugía radical.

Radiografía simple

Deberá ser realizada cada dos semanas, antes de cada administración de quimioterapia. Después de la respuesta del dolor es el método menos invasivo, que además ofrece datos suficientes para definir la respuesta.

Los cambios radiológicos después de la quimioterapia neoadyuvante se correlacionan vagamente con el grado de respuesta histológica. El osteosarcoma sensible a quimioterapia muestra disminución del tamaño tumoral y aumento en la osificación con formación de una coraza ósea, que puede ser evidente en la tomografía computarizada.[5,6]

Hay reparación de la corteza y de periostio, esclerosis de los bordes tumorales —incluso en los tejidos blandos— y aumento en la densidad radiográfica (figura 7–1).

Después del tratamiento la arquitectura irregular del hueso se vuelve más organizada y de apariencia menos agresiva. Suelen observarse cambios de destrucción ósea; sin embargo, en el componente intraóseo del tumor estas imágenes pueden ser debidas a licuefacción y necrosis, más que a crecimiento tumoral.[4] Se considera que este método tiene una sensibilidad de 81%, una especificidad de 87% y un valor predictivo positivo de 86%.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) provee una visión por secciones de los sarcomas que se originan en los huesos. Cuando se utiliza medio de contraste su resolución permite una mejor visualización del componente extraóseo que afecta a los tejidos blandos, así como del canal medular. También se hacen evidentes las calcificaciones tumorales.

En la TC se restablece la continuidad del periostio, los bordes se hacen escleróticos y hay evidencia franca de necrosis, aumento en la densidad tumoral y disminu-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

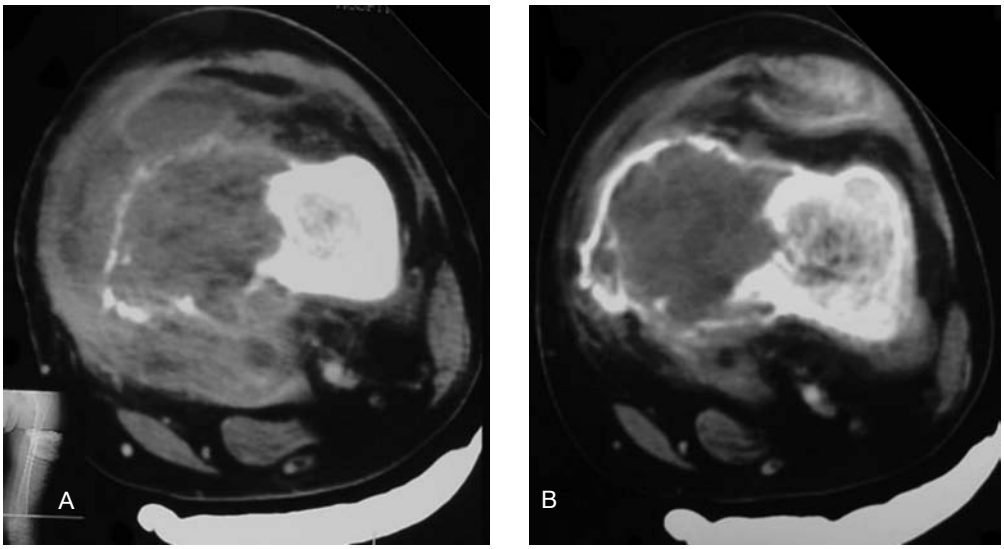


Figura 7–2. Tomografía de un paciente con osteosarcoma. ***A.*** Imagen en el momento del diagnóstico. ***B.*** Imagen después de recibir cuatro ciclos de quimioterapia; es evidente el borde calcificado en la periferia del tumor.

ción de la captación del medio de contraste; puede haber disminución de tamaño o incluso aumento (figura 7–2).

Se puede presentar aumento de las calcificaciones intratumorales y la formación de un borde calcificado periférico. Sin embargo, en los tumores con buena respuesta no es posible determinar cambios significativos en la extensión o atenuación de la médula ósea, así como tampoco diferenciar el tumor activo con la necrosis intramedular.[7,8]

Resonancia magnética nuclear

En las imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN) la intensidad de un tejido dado está en función del estado biofísico de las moléculas de agua en el tejido. Muchos estudios han demostrado la superioridad de la RMN sobre la tomografía, en cuanto a su capacidad para evaluar los componentes medulares y de tejidos blandos de los sarcomas óseos, así como su relación con las estructuras neurovasculares.[9] La intensidad de señal en la RMN depende de la densidad celular más que del tipo de tumor. En T2 las señales de baja intensidad se correlacionan con lesiones acelulares con abundante colágeno, mientras que las imágenes con alta intensidad de señal representan porciones celulares del tumor. Las áreas de necrosis se observan como imágenes con alta intensidad en T2 y pueden sobreponerse a las imágenes correspondientes a tumor, edema y hemorragia.[10]

La RMN con o sin contraste no tiene ningún papel importante en el diagnóstico de osteosarcoma, pero es el estudio más específico para la estadificación local, evidenciando la extensión intraósea y extraósea del tumor.

Se han hecho algunos intentos por relacionar los cambios en la resonancia magnética con la quimioterapia recibida; sin embargo, los resultados han sido controversiales.[11] Pan y col. observaron cuatro patrones radiológicos de imágenes en T1 y T2 de RMN obtenidos después de quimioterapia preoperatoria, los cuales se describen como quístico, homogéneo, moteado y oscuro.[11,12] Otros autores han relacionado una disminución de la intensidad de señal en T2 en los tejidos blandos con respuesta histológica favorable después de quimioterapia. También se ha observado una disminución del área peritumoral o paratumoral, que se aprecia como una imagen hiperintensa en T2, relacionada con la respuesta a quimioterapia.[9,10]

La RMN con medio de contraste mejorado (DCE–MRI, por sus siglas en inglés) diferencia un tumor viable, así como tumor no viable e inflamación, además de que es capaz de cuantificar la necrosis.[13] Es el estudio esencial para identificar a los respondedores tempranos y poder predecir la supervivencia[14] (figura 7–3).

Angiografía por sustracción digital

La angiografía es una vía de acceso para la aplicación de quimioterapia intraarterial; aunque es un método controvertido, es eficaz en el tratamiento del osteosarcoma. Representa la indicación absoluta cuando hay afección del tercio proximal del peroné y distal de la tibia y el peroné para planeación de preservación de la extremidad.

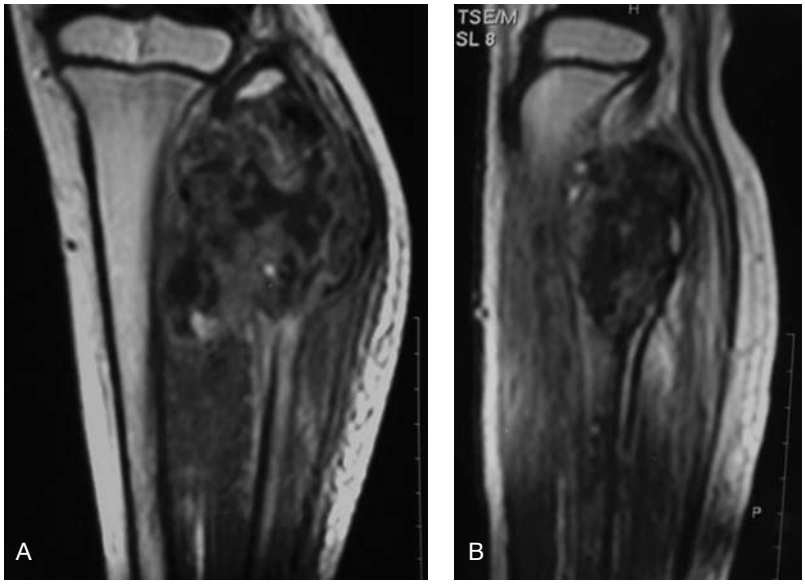


Figura 7–3. ***A.*** Imagen de resonancia magnética de un paciente con osteosarcoma en el momento del diagnóstico. ***B.*** Imagen del mismo paciente después de haber recibido cuatro ciclos de quimioterapia; se observa reducción del volumen tumoral.

Es útil como auxiliar diagnóstico y en osteoasarcoma. Se distinguen los siguientes hallazgos positivos: vasos de neoformación, aumento en la tinción tisular y retorno venoso temprano (figura 7–4).

Los criterios de buena respuesta incluyen la disminución de los vasos de neoformación, la tinción de la fase tisular y la regularización del retorno venoso.

El tamaño del tumor no constituye parámetro de respuesta por este método (figuras 7–5 y 7–6). La persistencia de vascularidad tumoral sugiere una escasa respuesta al tratamiento. Hace algunos años se realizaron trabajos que comparaban el osteosarcoma antes y después de quimioterapia, tanto angiográfica como patológicamente, con correspondencia entre buenos y malos respondedores.[15]

En otros estudios realizados la angiografía ha sido capaz de reconocer a los pacientes no respondedores, pero muchos de los tumores respondedores eran erróneamente considerados como no respondedores por este método.[16]

Figura 7–4. Imagen de una angiografía por sustracción digital de un paciente con osteosarcoma. Se observan vasos de neoformación, aumento en la tinción tisular y retorno venoso temprano.

Ultrasonido

El ultrasonido con Doppler a color proporciona información acerca de la neovascularidad del tumor, pero hasta el momento no ha tenido mucha relevancia en la evaluación de los pacientes con osteosarcoma. Se piensa que el efecto que tiene la carga tumoral en las arterias periféricas proximales de los miembros puede indicar respuesta al tratamiento con quimioterapia. Se ha propuesto que la resistencia vascular de las arterias periféricas proximales de los miembros puede disminuir, debido a reducción de la carga tumoral secundaria a la neovascularización, y diferir significativamente de la contralateral. En teoría, después de la quimioterapia neoadyuvante la resistencia de las arterias debe disminuir, así como la neovascularización. Sin embargo, este método requiere más estudios para poder obtener criterios confiables.[17]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

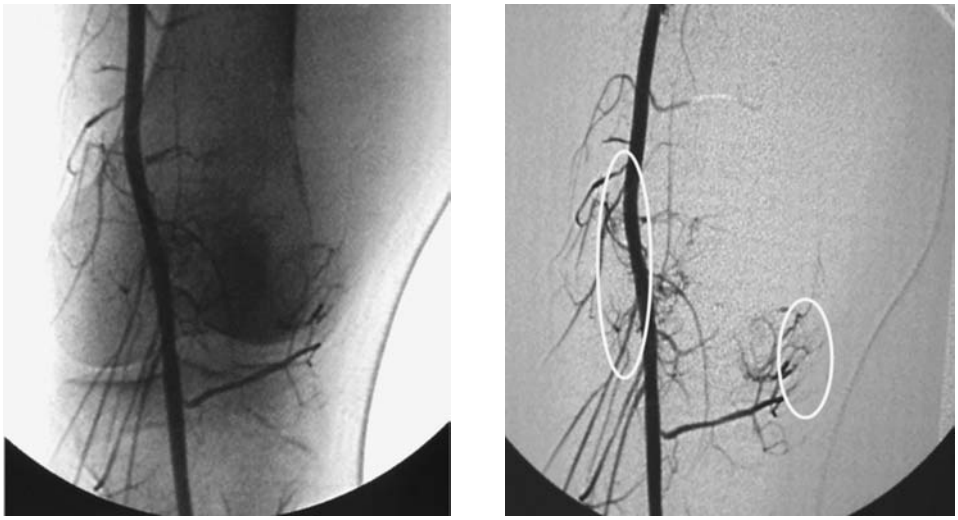


Figura 7–5. Imagen de angiografía de un paciente con osteosarcoma; se observa la vasculatura tumoral.

Medicina nuclear

Hay una variedad de radiofármacos disponibles para el estudio de los tumores óseos. A pesar de que los estudios con radionucleótidos no proveen detalles anatómicos, los análisis semicuantitativos de la actividad tumoral se pueden llevar a cabo debido a que el componente marcado interactúa con la fisiología celular.

La centelleografía con tecnecio 99 (^{99m}Tc) unido a moléculas fosfatadas, como el difosfato de metileno (MDP), es útil para la detección de metástasis en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento de los pacientes con tumores óseos.[18] Los gammagramas óseos son de poca utilidad en la evaluación de los tumores primarios, ya que tienen una resolución espacial limitada y comúnmente exageran la extensión del tumor. Se han descrito algunos estudios que evalúan la respues-

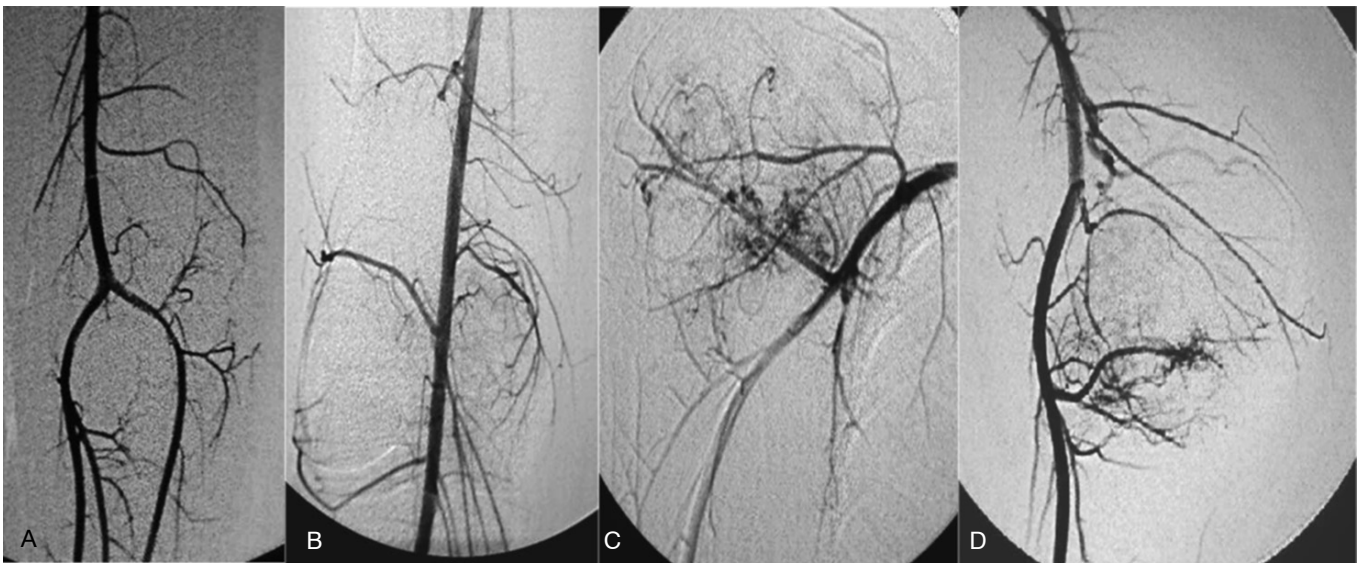


Figura 7–6. Imágenes de angiografía por sustracción digital de pacientes con osteosarcoma, realizadas al término de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para valoración de la respuesta. ***A.*** Paciente femenino de ocho años de edad con osteosarcoma de peroné proximal izquierdo; se observa una respuesta de 100% por este método al concluir tres ciclos de quimioterapia. ***B.*** Paciente femenino de 15 años de edad, con osteosarcoma de fémur distal derecho, con respuesta angiográfica de 75%. ***C.*** Paciente masculino de ocho años de edad con osteosarcoma del húmero proximal derecho, con respuesta de 50% por angiografía. ***D.*** Paciente masculino de 18 años de edad con osteosarcoma femoral distal izquierdo sin respuesta posterior al tercer ciclo de quimioterapia intraarterial.

ta al tratamiento utilizando una combinación de estudios radiográficos y centelleografías óseas; sin embargo, hasta los estudios de tres fases no predicen de forma certera la respuesta histológica.[19] Algunos estudios dinámicos con ^{99m}Tc–MDP se han utilizado para distinguir entre buenos y malos respondedores a la quimioterapia.[20] Las centelleografías seriales se utilizan para medir la actividad tumoral, comparada con la actividad normal en el hueso contralateral.

El citrato de galio 67 (^{67}Ga) se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la transferrina, y normalmente se distribuye en el hueso, el hígado y los tejidos blandos en las primeras 24 a 72 h después de su administración. El osteosarcoma, el sarcoma de Ewing y otros tumores óseos malignos captan el ^{67}Ga con avidez; es por eso que se utiliza para determinar el volumen tumoral con mayor precisión que los rastreos con ^{99m}Tc. La tasa de captación de galio en los tumores óseos con respecto a la captación en tejido sano disminuye en respuesta al tratamiento en osteosarcoma.[21] El talio 201 (Tl–201) tiene mucha afinidad con una gran variedad de neoplasias; su captación se relaciona con la actividad de la bomba sodio–potasio; su rápida eliminación del torrente sanguíneo y la escasa acumulación en el hueso sin neoplasia han hecho de este estudio un método adecuado para determinar el tamaño tumoral, incluso mejor que con los estudios realizados con ^{99m}Tc–MDP o ^{67}Ga. Algunos estudios han demostrado que hay una correlación positiva entre el porcentaje de cambio en la captación de Tl–201 antes y después de la quimioterapia preoperatoria y el porcentaje de necrosis tumoral documentada en el momento de la resección tumoral.[22–26] Especialmente en los estudios dinámicos hay datos que apoyan que la fase tardía de la gammagrafía con Tl–201 se puede utilizar para evaluar la respuesta a tratamiento.[25,27]

Tomografía por emisión de positrones

Durante los últimos 20 años la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG–PET), un análogo marcado de la glucosa, ha evolucionado desde una herramienta de investigación hasta convertirse en un estudio clínico que se utiliza con fines diagnósticos y de estadificación de algunos tumores malignos. La PET utiliza este análogo de glucosa que es absorbido por las células malignas, reflejando el metabolismo de la glucosa en estas células. Recientemente el FDG–PET se ha empleado para monitorear la respuesta al tratamiento. La mayoría de los estudios han utilizado la tomografía por emisión de positrones al término del tratamiento para diferenciar entre tumor viable y fibrosis residual inducida por el tratamiento, por ejemplo, en neuroblastoma, tumor de Wilms, linfoma y cáncer de esófago, y cáncer de pulmón en personas adultas; sin embargo, la tendencia en algunos tumores malignos —cáncer de mama, estómago y osteosarcoma— es utilizar este estudio para predecir la respuesta tumoral durante el tratamiento.[28]

La interpretación de los FDG–PET de los tumores malignos es visual; en ella una captación focalmente incrementada de FDG, que no es explicada por la biodistribución normal de FDG, se considera sospechosa de malignidad. Una vez que se termina el tratamiento la captación de FDG debe haberse normalizado; la presencia focalizada de captación de FDG se considera un tumor residual viable; en estos casos no se requiere la determinación cuantitativa de la captación del radiofármaco. Sin embargo, en la evaluación de respuesta al tratamiento es importante determinar cuantitativamente el metabolismo del tejido, para predecir de manera más objetiva la respuesta tumoral. En el momento de evaluar el tratamiento neoadyuvante se observa que la actividad metabólica del tejido tumoral disminuye en los pacientes respondedores, pero generalmente persiste la captación residual de FDG. Para la medición de la captación de glucosa marcada se utilizan las unidades SUV *(standardized uptake value* o valor de captación estándar), que se pueden expresar como SUV_{max}, que consideran el valor máximo tumoral o SUV promedio.

En la mayoría de los estudios en pacientes con osteosarcoma se prefiere como medida de evaluación el SUV_{max}. En estos estudios se define como SUV1 al SUV_{max} obtenido antes del tratamiento neoadyuvante; el SUV2 se define como el SUV_{max} obtenido después de la quimioterapia neoadyuvante y generalmente antes del tratamiento quirúrgico definitivo; el SUV2:SUV1 se define como la relación entre SUV2 y SUV1.[29,30] En varios estudios se ha concluido que el valor de corte de SUV2 es de 2.5 y el valor de SUV2:1 de 0.5, para discriminar adecuadamente la respuesta histológica; se prefiere el SUV2 al SUV2:1 para discriminar un porcentaje de necrosis mayor de 90% después del tratamiento.[29–33]

Hawkins[34] estudió a pacientes pediátricos con tumores óseos, incluidos 18 pacientes con osteosarcoma, evaluados con FDG–PET en el momento del diagnóstico y posterior al tratamiento neoadyuvante. Encontró que tanto el valor de SUV2 como la relación SUV2: SUV1 se correlacionaban con una respuesta histológica evaluada con las piezas quirúrgicas de los tumores primarios. En los pacientes con osteosarcoma y sarcoma de Ewing óseo se reportó un valor predictivo positivo de 93% para respuesta favorable (> 90% de necrosis) utilizando un SUV2 menor de 2 y un valor predictivo negati-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vo de 75% para respuesta no favorable (< 90% necrosis). El valor predictivo positivo y negativo para respuesta favorable y no favorable utilizando la relación SUV2:SUV1 de 0.5 o menos y mayor de 0.5 fue de 78 y 63%, respectivamente.[34,35]

Sin embargo, es necesario realizar más estudios con un mayor número de pacientes para mejorar el poder estadístico y disminuir la heterogeneidad clínica que se presenta en estos estudios. Se deben buscar estrategias para determinar un sistema pronóstico con base en la combinación de otros factores asociados para mejorar el tratamiento y la supervivencia de los pacientes.

Con la PET/TC es posible detectar metástasis a otros huesos, guiar la biopsia al sitio más adecuado —por la mayor actividad biológica—, diferenciar edema y cambios posquirúrgicos y monitorear la respuesta al tratamiento y la imagen corporal, que permite detectar lesiones metastásicas. Es importante conocer los factores que tienen influencia en la medición cuantitativa de la captación del radiomarcador; por ejemplo, la utilización tumoral de glucosa, el volumen del tumor, el tiempo de lectura y los niveles séricos de glucosa.

CONCLUSIONES

La respuesta a la quimioterapia es producida por alteraciones sutiles en la biología tumoral y es valorada por estimación de la necrosis celular en el tumor mediante métodos histológicos estandarizados.

Se ha buscado evaluar la respuesta tumoral por métodos no invasivos; sin embargo, los métodos clínicos no son lo suficientemente efectivos para predecir la respuesta histológica a la quimioterapia y aún tienen limitaciones.

Los métodos tradicionales de imagen, como la radiografía simple, la tomografía computarizada y el rastreo óseo con medicina nuclear, son importantes al inicio para el diagnóstico y la estadificación, pero los cambios posteriores son difíciles de cuantificar por estos métodos y no siempre reflejan la actividad tumoral.

Los estudios superiores para el diagnóstico son la radiografía simple y la TC, mientras que para estadificación local es mejor la RMN, y para definir el pronóstico y la malignidad la RMN y la PET tienen el mismo valor predictivo, pero para detectar metástasis a los pulmones la TC supera a todos los estudios radiológicos, incluida la PET–TC.

Las imágenes por resonancia magnética y PET–TC son las más recomendadas para la evaluación del seguimiento de los pacientes con osteosarcoma. Sin embargo, se requieren más estudios para determinar con exactitud las características de imagen de los pacientes con buena y mala respuesta al tratamiento adyuvante, especialmente de la población pediátrica.

REFERENCIAS

1. **Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A:** Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207–214.
2. **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA *et al.:*** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–216.
3. **Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ:** Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 1994;12:423e31.
4. **Smith J, Heelan RT, Huvos AG *et al.:*** Radiographic changes in primary osteogenic sarcoma following intensive chemotherapy. *Radiology* 1982;143:355–360.
5. **Riebel T, Lassrich MA, Kumpan W:** Roentgenologic follow–up in primarily conservatively treated osteogenic sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106(Suppl):38–42.
6. **Den Heeten GJ, Thijn CJP, Kamps WA, Kcops HS, Oosterhuis JW *et al.:*** The effect of chemotherapy on osteosarcoma of the extremities as apparent from conventional roentgenograms. *Pediatr Radiol* 1986;16:407–411.
7. **Mail JT, Cohen MD, Mirkin LD:** Response of osteosarcoma to preoperative intravenous high–dose methotrexate chemotherapy: CT evaluation. *AJR* 1985;144:89–93.
8. **Shirkhoda A, Jaffe N, Wallace R, Ayala A, Lindell MM *et al.:*** Computed tomography of osteosarcoma after intraarterial chemotherapy. *AJR* 1985;144:95–99.
9. **Amit P, Patro DK, Basu D, Elangovan S, Parathasaranthy V:** Role of dynamic MRI and clinical assessment in predicting histologic response to neoadjuvant chemotherapy in bone sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2013.
10. **Sánchez RB, Quinn SF, Walling A, Estrada J, Greenberg H:** Musculoskeletal neoplasms after intraarterial chemotherapy: correlation with pathologic specimens. *Radiology* 1990; 174:237–240.
11. **Dyke JP, Panicek DM, Healey JH *et al.:*** Osteogenic and Ewing sarcomas: estimation of necrotic fraction during induction chemotherapy with dynamic contrast–enhanced MR imaging. *Radiology* 2003;228:271–278.
12. **Pan G, Raymond AK, Carrasco CH *et al.:*** Osteosarcoma after preoperative chemotherapy. *Radiology* 1990;174:517–526.
13. **Uhl M, Saueressig U, van Buiren M, Kontny U, Niemeyer C *et al.:*** Osteosarcoma. Preliminary results of *in vivo* assessment of tumor necrosis after chemotherapy with diffusion– and perfusion–weighted magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2006;41:618–623.

14. **Hanna SL, Parham DM, Fairclough DL, Meyer WH, Le AH *et al.:*** Assessment of osteosarcoma response to preoperative chemotherapy using dynamic FLASH gadolinium–DTPA–enhanced magnetic resonance mapping. *Invest Radiol* 1992;27:367–373.
15. **Kumpan W, Lechner G, Wittich GR *et al.:*** The angiographic response of osteosarcoma following pre–operative chemotherapy. *Skeletal Radiol* 1986;15:96–102.
16. **Carrasco CH, Chamsangavej C, Raymond AK *et al.:*** Osteosarcoma: angiographic assessment of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1989;170:839–842.
17. **Lin YH, Chiou HJ, Chen WM, Yen CC, Chou YH *et al.:*** Color Doppler ultrasonography evaluation for chemotherapy treatment response of osteogenic sarcoma. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:202–208.
18. **McKillop JH, Etcubanas E, Goris ML:** The indications for and limitations of bone scintigraphy in osteogenic sarcoma: a review of 55 patients. *Cancer* 1981;48:1133–1138.
19. **Erlemann A, Sciuk J, Bosse A *et al.:*** Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. *Radiology* 1990;175(3):791–796.
20. **Knop J, Delling G, Heise U, Winkler K:** Scintigraphic evaluation of tumor regression during preoperative chemotherapy of osteosarcoma: correlation of ^{99}Tc–methylene diphosphonate parametric imaging with surgical histopathology. *Skeletal Radiol* 1990;19:165–172.
21. **Ramanna L, Waxman A, Binney G, Waxman R, Mirra J *et al.:*** Thallium–osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982;49: 1221–1230.
22. **Rosen G, Loren GJ, Brien EW *et al.:*** Serial thallium–201 scintigraphy in osteosarcoma. Correlation with tumor necrosis after preoperative chemotherapy. *Clin Orthop Relat Res* 1993;293:302–306.
23. **Kunisada T, Ozaki T, Kawai A, Sugihara S, Taguchi K *et al.:*** Imaging assessment of the responses of osteosarcoma patients to preoperative chemotherapy: angiography compared with thallium–201 scintigraphy. *Cancer* 1999;86:949–956.
24. **Lin J, Leung WT, Ho SK *et al.:*** Quantitative evaluation of thallium–201 uptake in predicting chemotherapeutic response of osteosarcoma. *Eur J Nucl Med* 1995;22:553–555.
25. **Ilhan IE, Vural G, Berberoglu S, Kapucuoglu N, Cila A *et al.:*** Quantitative thallium–201 scintigraphy in childhood osteosarcoma: comparison with technetium–99m MDP and magnetic resonance imaging in the evaluation of chemotherapeutic response. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:153–162.
26. **Magnan H, Chou A, Chou J, Yeung H, Healey J *et al.:*** Noninvasive imaging with thallium–201 scintigraphy may not correlate with survival in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2010;116:4147–4151.
27. **Inaki A, Taki J, Wakabayashi H *et al.:*** Thallium–201 scintigraphy for the assessment of long–term prognosis in patients with osteosarcoma. *Ann Nucl Med* 2012;26:545–550.
28. **Shields AF, Pirce P:** In vivo *imaging of cancer therapy.* Totowa, Humana Press, 2007:103– 120.
29. **Schulte M, Brecht KD, Werner M, Hartwig E, Sarkar M *et al.:*** Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:1637–1643.
30. **Nair N, Ali A, Green AA *et al.:*** Response of osteosarcoma to chemotherapy: evaluation with F–18 FDG–PET scans. *Clin Positron Imaging* 2000;3:79–83.
31. **Brenner W, Bohuslavski KH, Eary JF:** PET Imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med* 2003;44:930–942.
32. **Bajpai J, Kumar R, Sreenivas V, Sharma MC, Khan SA *et al.:*** Prediction of chemotherapy response by PET–CT in osteosarcoma: correlation with histologic necrosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:e271–e278.
33. **Caldarella C, Salsano M, Isgrò MA, Treglia G:** The role of fluorine–18–fluorodeoxyglucose positron emission tomography in assessing the response to neoadjuvant treatment in patients with osteosarcoma. *Int J Molecular Imaging* 2012: 1–9.
34. **Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU III, Bruckner JD, Eary JF:** Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F–18]–fluorodeoxy–D–glucose positron emission tomography. *Cancer* 2002;94:3277–3284.
35. **Hongtao L, Hui Z, Bingshun W, Xiaojin W, Zhiyu W *et al.:*** 18F–FDG positron emission tomography for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcomas: a meta–analysis. *Surgical Oncology* 2012;21: 165–170.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 8

Evaluación anatomopatológica de los osteosarcomas tratados con quimioterapia

Cecilia Ridaura Sanz, Daniel Carrasco Daza

INTRODUCCIÓN

La administración de quimioterapia previa al tratamiento quirúrgico en osteosarcomas es el tratamiento de elección en la actualidad. Esta estrategia terapéutica demostró su bondad desde ya hace muchos años con los intentos iniciales de la cirugía con salvamento de extremidad en el *Memorial Sloan Ketering Cancer Center,* ya que este procedimiento se facilitaba por la reducción del tamaño tumoral, logrando una mayor supervivencia de los pacientes, en comparación con aquellos con cirugía inmediata seguida de quimioterapia.[1] Además de la supuesta erradicación de micrometástasis, la terapia neoadyuvante permitía la evaluación de la respuesta a la quimioterapia directamente en el tejido neoplásico, actuando como un modelo para el estudio de la quimiosensibilidad o quimiorresistencia *in vivo.*[2] En los últimos años el análisis histológico del tumor resecado tratado con quimioterapia se considera un importante factor de pronóstico que correlaciona la presencia de tumor viable como un factor de predicción de metástasis, en contraste con los tumores que presentan necrosis que indica la susceptibilidad de las células tumorales al agente quimioterápico empleado. En la mayoría de los estudios se califica la respuesta como "buena" cuando hay 90% o más de necrosis tumoral y "mala" cuando hay menos de 90% de necrosis Con esta definición arbitraria y convencional se ha demostrado que los pacientes que tienen buena respuesta histológica tienen una mayor supervivencia global.[3,4]

Por todo lo mencionado, la interpretación de las características histológicas postratamiento de muestras obtenidas de tumores óseos, sea en biopsias o en resecciones, y de las metástasis, es incorporada como una variable importante en el manejo de los pacientes.

Cada vez es más frecuente que los patólogos reciban especímenes de osteosarcoma resecados con tratamiento prequirúrgico, por lo que es muy importante estar familiarizado con las alteraciones inducidas por la quimioterapia, con la finalidad de que la interpretación diagnóstica sea correcta y compatible con los reportes internacionales, para poder comparar los resultados del tratamiento en diferentes poblaciones.

El presente capítulo presenta el manejo de la pieza quirúrgica, los hallazgos histológicos de la respuesta al tratamiento y las técnicas de inmunohistoquímica en el tejido tumoral utilizadas para definir la biología del comportamiento de estas neoplasias malignas en los niños.

MANEJO DEL ESPÉCIMEN DE RESECCIÓN

El primer paso para una adecuada interpretación de la respuesta al tratamiento es el examen histológico del tumor virgen obtenido por biopsia y la correlación clínico–radiológica antes del tratamiento adyuvante.

Se sabe que entre las diferentes variedades histológicas del osteosarcoma existen las resistentes al tratamiento convencional y otras que anticipan una buena respuesta a la quimioterapia. Entre los osteosarcomas de alto grado las variedades fibroblástica y telangiectásica son más susceptibles a la quimioterapia que la os-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

teoblástica, particularmente la condroblástica, que se considera la más resistente.[5,6] Esta diferente respuesta a la quimioterapia, dependiendo del tipo histológico de osteosarcomas, era más evidente en la era previa a la adyuvancia, pero sigue siendo válida, aunque en menor grado, según estudios recientes que incluyeron la quimioterapia prequirúrgica.

A pesar de su resistencia histológica, el osteosarcoma condroblástico ha demostrado una mejor supervivencia a largo plazo. Esta aparente contradicción ha sido explicada por la presencia de áreas de neoplasia cartilaginosa que en el estudio histológico no presentan los datos convencionales de necrosis, pero que probablemente no son viables, y a una posible mayor susceptibilidad a la quimioterapia de las áreas no condroblásticas, sugiriendo que el osteosarcoma convencional y el condroblástico probablemente son diferentes neoplasias. Por otro lado, siempre es conveniente insistir en que la respuesta histológica al tratamiento no es la única variable a considerar en el pronóstico de los pacientes y que más de 40% de los osteosarcomas con escasa respuesta pueden tener una buena supervivencia. Los factores como la edad, el sexo, la localización, el tamaño, la etapa clínica en el momento del diagnóstico, el esquema terapéutico empleado y la duración del tratamiento prequirúrgico, entre otros, son importantes factores determinantes del pronóstico de estas neoplasias.[7,8]

Es recomendable realizar un radiografía simple de la pieza antes de su disección y también en el momento del corte, y revisar el espécimen con el cirujano oncólogo para la orientación y localización de los márgenes. Los tejidos blandos se deben muestrear; el sitio de la biopsia antes del tratamiento se extirpa con la piel y el tejido celular subcutáneo para su ulterior estudio histológico. Las articulaciones y la superficie sinovial deben ser examinadas; es necesario obtener muestras de todo tejido anormal en esa localización. Se toman cortes de los márgenes de sección. Una vez que la superficie externa ha sido examinada el hueso se corta en el plano con el que se obtenga la mayor superficie del tumor con base en el estudio radiológico. En la mayoría de los casos el corte se hace a lo largo del eje longitudinal del hueso, con la ventaja de que se pueden apreciar mejor las relaciones anatómicas. Se mide el tumor en sus dos dimensiones, así como la distancia entre la superficie tumoral y los márgenes de la pieza. Se documentan el aspecto y la extensión del tumor, así como la presencia de ruptura de la corteza, la extensión a los tejidos blandos, la extensión medular y la afección del cartílago o la cápsula articular.

Una vez realizado el corte longitudinal se corta una rebanada paralela al plano de sección de aproximadamente 50 mm de grosor; dependiendo de la consistencia se dejan tiempos variables en solución decalcificadora. El muestreo de toda la superficie de la neoplasia es esencial para la valoración del porcentaje de necrosis, por lo que es conveniente realizar un esquema o mapa sobre la superficie de corte, numerando los bloques para su ulterior identificación. Se toman otras muestras al azar en los lados opuestos perpendiculares al plano original para obtener un muestreo tridimensional de la neoplasia. Aunque la apreciación subjetiva puede fácilmente distinguir los casos con extensa necrosis de aquellos con escasa respuesta, la mayoría de los autores insisten en una evaluación numérica, lo cual se puede lograr poniendo sobre la laminilla una rejilla milimetrada para cuantificar la superficie necrótica de cada muestra y así lograr una cuantificación más precisa.[9,10]

INTERPRETACIÓN HISTOLÓGICA

El examen histológico de un tumor de diagnóstico conocido después de quimioterapia y radioterapia obliga a describir los efectos directos sobre las células neoplásicas, tales como necrosis tisular, citodiferenciación y los efectos colaterales en el tejido sobre el que se asienta el tumor.

En el caso del osteosarcoma esta diferenciación no es fácil. El hueso es un órgano con gran capacidad para reparar a través de la neoformación ósea que se inicia con un hueso inmaduro y posteriormente se mineraliza y se estructura hasta la regeneración *ad integrum.* Un tumor óseo tratado combina la presencia de células neoplásicas viables, la necrosis tumoral, la diferenciación de la neoplasia hacia otros componentes que no estaban presentes en el tumor original y la reparación tisular que va desde tejido de granulación hasta neoformación ósea.

Definición histológica de la necrosis

La necrosis por quimioterapia en el osteosarcoma osteoblástico y el osteosarcoma condroblástico implica la pérdida de las células, lo cual se aprecia como "lagunas vacías" (figura 8–1). También se consideran como necróticas las células picnóticas, o fantasma, que pueden permanecer en las lagunas. Las áreas de sarcoma fibroblástico muestran necrosis coagulativa y telangiectásica; además de la necrosis coagulativa se observa hemorragia antigua (figuras 8–2 y 8–3). Es importante considerar que el tumor necrótico es reemplazado por te-

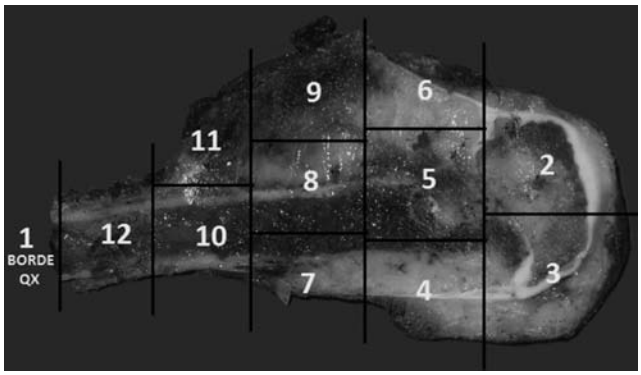


Figura 8–1. Sección longitudinal de un osteosarcoma con el mapeo de las áreas seleccionadas para estudio histológico.

jido fibroblástico reparativo, tejido de granulación, inflamación y muchas veces numerosos macrófagos espumosos, cristales de colesterol, siderófagos y células gigantes multinucleadas a cuerpo extraño (figuras 8–4 a 8–9).

Cuantificación de la necrosis

Se debe evaluar el porcentaje de necrosis y de tumor viable en cada una de las secciones y posteriormente expresarlo como el promedio global de necrosis. Varios han sido los esquemas de la interpretación de la necrosis en relación con la respuesta al tratamiento. Inicialmente la evaluación clásica de Dubois era cualitativa, pero con el tiempo ha sido reemplazada por evaluaciones semicuantitativas con buena concordancia interobservador.

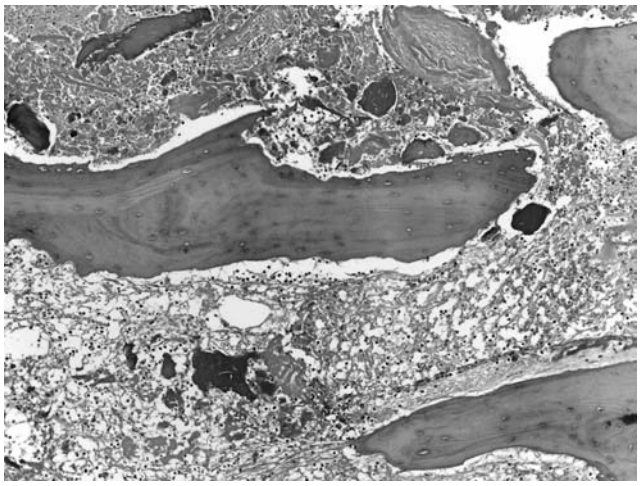


Figura 8–3. Hueso necrótico con bordes irregulares y lagunas vacías o con núcleos picnóticos.

Varios han sido los protocolos recomendados que intentan una fórmula objetiva para evaluar la repuesta tisular a la quimioterapia. Un resumen de los sistemas de gradación más usados en la literatura se presenta en el cuadro 8–1.[11] Se puede notar el diferente estilo de evaluación y de gradación según se refiera al porcentaje de necrosis o al porcentaje de tumor viable, que son variables recíprocas.

La mayoría de las publicaciones que se refieren al valor pronóstico de la respuesta tisular al tratamiento califican a los pacientes con "buena respuesta" o con "mala respuesta". El nivel de corte varía con la clasificación usada. Muchos señalan una buena respuesta cuando hay más de 90% de necrosis y una mala repuesta cuando hay menos de 90% de necrosis, considerando el punto de

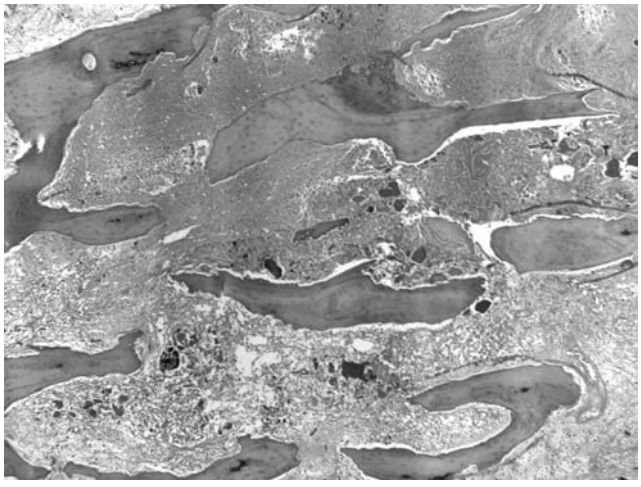


Figura 8–2. Osteosarcoma osteoblástico tratado con zonas de necrosis coagulativa amorfa alternando con espículas de hueso mal conservadas.

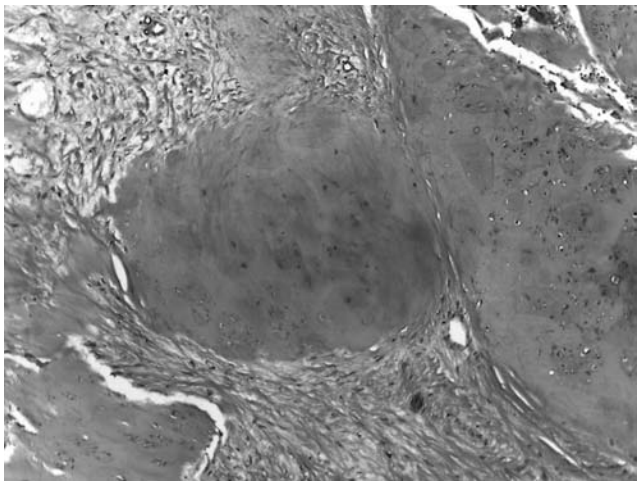


Figura 8–4. Zona de osteosarcoma con zonas de osteoblástico necróticas, condroblástico necrótico y condroblástico de aspecto viable.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

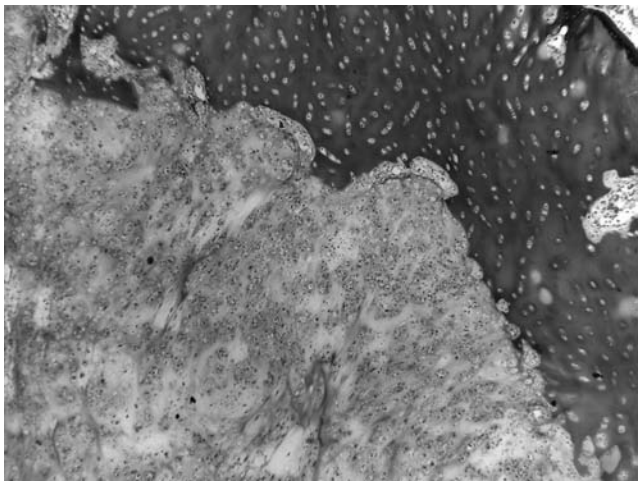


Figura 8–5. Osteosarcoma condroblástico con áreas de tumor viable alternando con cartílago diferenciado de aspecto no tumoral.

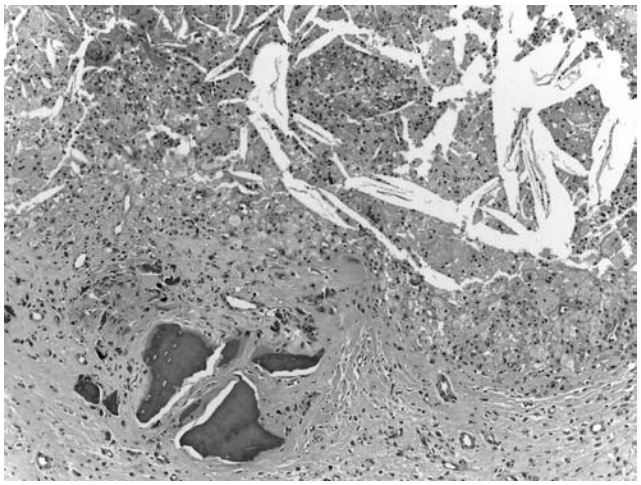


Figura 8–7. Área de necrosis con escasas espículas de hueso con cristales de colesterol.

corte de 90% como la medida indirecta sustituta para predecir la evolución de esta neoplasia.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la necrosis extensa puede ocurrir cuando se intensifica el esquema de quimioterapia, sea con la introducción de otros fármacos, con el aumento de los ciclos o con el incremento de la dosis preoperatoria, sin que la extensión de la necrosis en esta situación guarde relación con la supervivencia.

En otras palabras, el valor predictivo de la necrosis se pierde en los osteosarcomas tratados con quimioterapia intensificada.[12,13] El punto de corte de 90% para clasificar a los buenos respondedores también ha sido debatido en varios estudios, señalando que la respuesta tisular a la quimioterapia no es un valor absoluto de todo o nada y que hay un gradiente de respuesta que se debe incluir en la evaluación integral del caso en particular. En la publicación de Bielack,[4] cuando se clasifican los pacientes en seis categorías dependiendo del grado de necrosis, se aprecia el impacto gradual pero no absoluto del grado de necrosis.

En un estudio retrospectivo de 438 pacientes con osteosarcoma se observó que aquellos con menos de 50% de necrosis tuvieron una peor supervivencia que los que mostraron otros grados: 50 a 75%, 75 a 98% o 98 a 100%.[14]

Otros estudios sugieren que el valor de corte de 70% de necrosis tiene un mejor valor predictivo.[15]

En el estudio de Whelan con seguimiento prolongado a 10 años se señala que 44% de los pacientes con

Figura 8–6. Áreas de proliferación vascular de aspecto reparativo con estroma fusocelular no neoplásico.

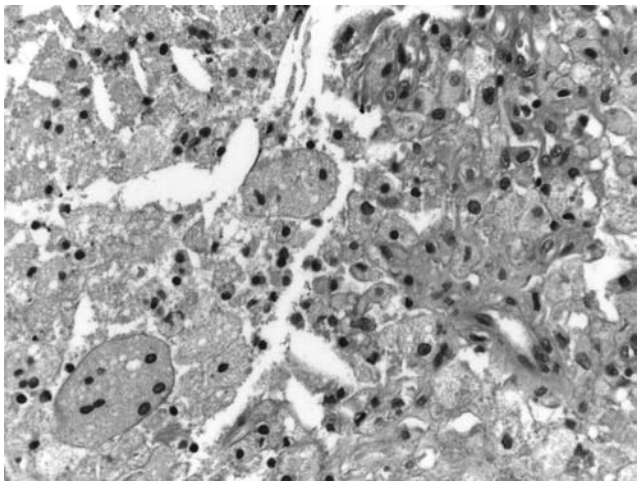


Figura 8–8. Macrófagos espumosos como respuesta tisular a la necrosis.

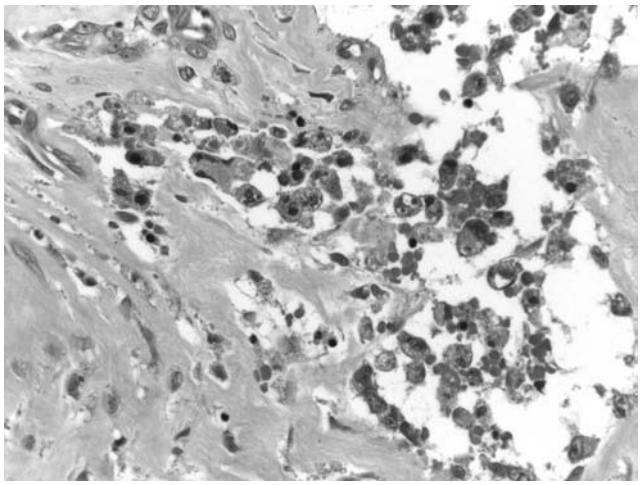


Figura 8–9. Siderófagos con gránulos de hemosiderina de color café, representando una hemorragia antigua.

mala respuesta histológica se pueden curar con un adecuado tratamiento; asimismo, se concluyó que además de la buena respuesta histológica, otros factores —como la localización distal del tumor y el sexo femenino— se asociaron a un buen pronóstico.[7]

Por lo anterior, es recomendable que el patólogo, en su informe previo y posterior a la quimioterapia, trate de cuantificar el grado de necrosis en la forma más objetiva posible, con un adecuado y extenso muestreo de la lesión, y la aplicación de criterios reconocidos en la literatura como indicadores de necrosis.

MARCADORES MOLECULARES HISTOLÓGICOS

Aunque la valoración histológica del efecto de la quimioterapia, como se ha mencionado, es un poderoso indicador de la evolución del padecimiento, la probabilidad de que un paciente alcance una curación completa no se puede predecir en el momento del diagnóstico. En virtud de que la mayoría de los pacientes con escasa respuesta histológica a la quimioterapia van a tener recaída y metástasis, y de que las modificaciones en el esquema terapéutico no necesariamente serán exitosas, se requiere implementar otras estrategias para predecir el comportamiento intrínseco del osteosarcoma y, por ende, el pronóstico de la enfermedad desde las etapas iniciales de la neoplasia, para decidir la terapia idónea en el momento del diagnóstico histopatológico primario.

La disponibilidad de estos parámetros aplicables en la primera etapa del diagnóstico permitiría, por un lado, identificar los casos con tumores resistentes que podrían beneficiarse con tratamientos novedosos o con terapias intensificadas, y por otro lado seleccionar a los pacientes con tumores de buen pronóstico para evitar tratamientos de alta toxicidad.

Muchos han sido los intentos en la búsqueda de marcadores biológicos, sea en los tejidos de pacientes o en modelos experimentales y en determinaciones de moléculas en suero. Sin embargo, la identificación de las

Cuadro 8–1. Resumen de los sistemas de gradación más utilizados en la literatura

Salzer–Kuntschik	I. No tumor viable	Buena respuesta grados I a III
	II. Células viables aisladas o islas de menos de 0.5 cm	
	III. Menos de 10% de tumor viable	
	IV. De 10 a 50% de tumor viable	Mala respuesta grados IV a VI
	V. Más de 50% de tumor viable	
	VI. Sin efecto de quimioterapia	
Rosen	I. Escaso o nulo efecto de quimioterapia	Mala respuesta grados I y II
	II. Respuesta parcial < 50% de necrosis	
	III. Más de 90% de necrosis, tumor viable focal	Buena respuesta grados III y IV
	IV. Sin tumor viable	
Raymond	Porcentaje de necrosis estimada cuantitativamente	
Picci	Buena respuesta: más de 90% de necrosis	
	Respuesta regular: de 60 a 90% de necrosis	
	Pobre respuesta: menos de 60% de necrosis	
Wood	I. Sin efecto	
	II. Parcial	
	A. Más de 50% de tumor viable	
	B. De 5 a 50% de tumor viable	
	III. Focal menos de 5% de tumor viable	
	IV. Sin tumor viable	

Tomado y modificado de la referencia 11.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

complejas vías moleculares de las células neoplásicas *in vitro* e *in vivo* están aún en proceso y la mayoría en etapa experimental o en estudios clínicos restringidos, por lo que su aplicación rutinaria todavía no está bien establecida.[16,17]

Una de las técnicas más usadas ha sido la identificación de proteínas anormales por inmunohistoquímica en el tejido neoplásico. La técnica de inmunohistoquímica desarrollada desde hace varias décadas se ha hecho cada vez más fina y con mayor especificidad y sensibilidad, dependiendo de los anticuerpos utilizados, las técnicas de detección de dichos complejos y el uso de equipos automatizados. Sin embargo, la interpretación de la reacción es dependiente del observador y en ocasiones con baja concordancia interobservador e intraobservador, debido a la heterogeneidad de la expresión del marcador en el tejido. Hay dos variables importantes consideradas al evaluar la reacción: la extensión y la intensidad. Con estas dos variables se calcula una escala convencional determinada por cada grupo de trabajo en una institución dada, lo cual explica la enorme discrepancia de los resultados revelados en la literatura.

A continuación se presentan los resultados de los marcadores histológicos detectados por inmunohistoquímica que han sido más estudiados.

P–glucoproteína

El gen MDRI *(multi drug resistant gene)* confiere a la células tumorales estudiadas *in vitro* resistencia cruzada con fármacos no relacionados estructuralmente. El producto de este gen es la P–glucoproteína (Pgp), que es una proteína de la membrana plasmática que actúa como una bomba ATP dependiente que saca de la célula moléculas citotóxicas, incluyendo agentes terapéuticos. Por lo tanto, la sobreexpresión de este gen puede ser el mecanismo que explique la resistencia a la quimioterapia de algunos osteosarcomas.

Varios estudios han tratado de investigar el papel de la expresión de esta proteína en el osteosarcoma y su relación con el pronóstico, pero los resultados han sido contradictorios.

Algunos han mostrado que la sobreexpresión es un factor de predicción de mal pronóstico y otros no han encontrado ninguna relación. Algo de la confusión puede estar relacionada con la diferencia en la documentación de la expresión de esta proteína por inmunohistoquímica, como se ha mencionado.[18] En 1995 Baldini informó el resultado de 932 pacientes con osteosarcoma tratados con cirugía y quimioterapia en una sola institución.[19] Se observó una asociación entre la expresión de la proteína y un mal pronóstico evaluado por la aparición de metástasis y muerte relacionada con la enfermedad. Un resultado similar se refiere en el estudio de Serra, que incluyó 94 pacientes con osteosarcoma de alto grado no metastásico tratados con terapia neoadyuvante, en el cual se encontró que la expresión por inmunohistoquímica de Pgp en tejidos incluidos en parafina en 53 casos se relacionó con una disminución significativa de la supervivencia de los pacientes.[20]

Un metaanálisis publicado en 2003, que incluyó 13 estudios de un total de 27 publicaciones hasta 2002, concluyó que la positividad de la Pgp está fuertemente correlacionada con una progresión más rápida de la enfermedad, pero que no se correlaciona con la respuesta histológica.[21] En 2008 Sorensen investigó la expresión de Pgp en 117 pacientes con una escala semicuantitativa, considerando que una inmunorreactividad difusa en más de 10% del área del tumor representa resistencia a la quimioterapia. La población estudiada incluyó pacientes tratados con y sin quimioterapia preoperatoria, y no se encontró una correlación entre la expresión de glucoproteína y el grado de necrosis en aquellos con quimioterapia ni con el pronóstico medido por el tiempo de supervivencia. En su opinión, los estudios con varios biomarcadores no han demostrado impacto en el pronóstico.[18]

p53

El p53 es un gen que regula la estabilidad genómica, además de que es supresor de tumores. Cuando este gen está mutado se expresa una proteína que se correlaciona con una reducción de la capacidad de la célula para suprimir el crecimiento tumoral; la sobreexpresión de esta proteína ha sido correlacionada con una proliferación celular no controlada de muchas neoplasias. El osteosarcoma es una de las neoplasias en las que se ha demostrado mutación del gen p53.

Varios estudios no han encontrado diferencias en el comportamiento de los osteosarcomas que expresan p53 y los que no lo expresan.[18,22]

Sin embargo, es interesante el estudio de Park, que analiza la expresión tisular de p53 (nuclear) y Pgp (membrana) en 52 pacientes con osteosarcomas, encontrando que esta doble sobreexpresión se correlaciona significativamente con un peor pronóstico. Se ha demostrado *in vitro* que la expresión del gen supresor de tumores inhibe la expresión del de resistencia a fármacos, por lo que se puede especular que el p53 mutado tiene un efecto estimulador de la expresión de resistencia a fármacos.[23]

p16 INK4A

Implica la inactivación de P16 y también de la proteína de retinoblastoma (pRB) sea por mutación, deleción o hipermetilación; ha sido asociada con una continua proliferación celular en muchas neoplasias malignas. En los osteosarcomas la pérdida de la expresión de p16 por inmunohistoquímica se ha correlacionado con un peor pronóstico, pero no con la pérdida de la proteína Rb.[24]

Un estudio más reciente evaluó la expresión de p16 con el grado de necrosis posterior a la quimioterapia. Se analizaron 40 casos de osteosarcoma y se calificó la expresión del marcador en el núcleo con un punto de corte de 30%. Los resultados indicaron que 15 pacientes con tumores negativos a p16 mostraron menos necrosis y fueron considerados con mala respuesta a la quimioterapia, lo cual sugiere que la expresión de p16 confiere una mayor sensibilidad a los fármacos utilizados (metotrexato, cisplatino y doxorrubicina) y apoya la utilización de este marcador como guía para el selección de los pacientes en la evaluación de la biopsia inicial.[25]

Factor de crecimiento endotelial vascular

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un poderoso estimulante de la proliferación de las células endoteliales y, por ende, responsable de la angiogénesis tumoral. La neovascularización de los tumores es un proceso que se requiere para el crecimiento y la diseminación de las neoplasias sólidas. La angiogénesis ha sido implicada en la progresión de varios tipos de tumores, como melanomas, y cáncer de mama, cáncer de pulmón y carcinoma hepatocelular; los tratamientos que inhiben la angiogénesis han sido utilizados en cáncer de colon y gliomas malignos con aparentes buenos resultados. La familia de los VEGF está compuesta por varios tipos de moléculas codificadas por un gen cuyo producto tiene diferentes acciones biológicas que favorecen la proliferación, la migración y la supervivencia de las células endoteliales. Varios estudios han investigado la sobreexpresión de VEGF en el osteosarcoma y su correlación con la presencia de metástasis y el pronóstico. Los resultados han sido poco consistentes debido a la heterogeneidad de los métodos usados.[18,26,27] Al parecer, el método más sencillo y confiable por su elevada sensibilidad y especificidad es el de inmunohistoquímica con anticuerpos disponibles comercialmente, que se puede aplicar en tejido fresco y en tejido impregnado en parafina. Se toma en cuenta el punto de corte para considerarlo positivo si más de 25% de las células se tiñen. En un metaanálisis de seis artículos se concluyó que hay una pequeña, pero no significativa, relación inversa entre la expresión de VEGF y la supervivencia a cinco años. Este hallazgo sugeriría que los osteosarcomas con un alto índice de VEGF serían de mal pronóstico y podrían beneficiarse con tratamientos con fármacos antiangiogénicos. Sin embargo, hasta el momento no hay estudios que permitan establecer la indicación precisa de esta terapia.[28]

EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS

Independientemente de la postura de los oncólogos y cirujanos sobre la indicación, los riesgos y los beneficios de la metastasectomía en osteosarcomas, la realidad es que el patólogo recibe especímenes de metástasis de osteosarcomas que requieren ser evaluados. En principio se acepta que las células del tumor metastásico son diferentes de las del tumor primario. El osteosarcoma puede ser un tumor heterogéneo constituido por varias líneas celulares con diferentes respuestas a la quimioterapia que no necesariamente están representadas en el estudio histopatológico del tumor original y por el hecho de que alguna de estas líneas celulares podría ser la responsable de la metástasis. Además, muchos pacientes desarrollan metástasis después del tratamiento con quimioterapia, por lo que las células que constituyen la metástasis han sobrevivido y se han seleccionado las clonas resistentes. Por lo anterior, es pertinente investigar las características biológicas y el comportamiento del osteosarcoma metastásico, de igual manera que se hace con el tumor primario, ya que puede proporcionar la base racional para implementar estrategias innovadoras de tratamiento. Se ha publicado una revisión extensa de este tema, pero hay poca información que se refiera específicamente a la evaluación histopatológica.[29] Recientemente Matsumoto y col.[30] presentaron los resultados de la expresión con inmunohistoquímica de VEFG y Ki67 tanto en el tumor primario como en la metástasis, así como la relación de la expresión de estos marcadores en las metástasis con el pronóstico. La comparación entre el tumor primario y las metástasis en 18 pacientes reveló que los valores de VEGF y Ki67 tienden a ser más altos en la metástasis, pero esta diferencia no es significativa. En cuanto al pronóstico, no se encontraron diferencias en la presencia de estos marcadores en el tumor primario pero sí en las metástasis. Ninguno de los pacientes con metástasis positivas a VEGF y Ki67 sobrevivió más de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cinco años después de la resección del tumor; por otro lado, todos los pacientes con ambos marcadores negativos continuaban vivos al término del estudio (163 meses). La muestra en este estudio es pequeña, por lo que es importante continuar con este tipo de investigaciones para obtener conclusiones definitivas.

REFERENCIAS

1. **Michael P, Link MC, Gebhart, Meyer PA:** Osteosarcoma. En: Pizzo PA, Poplack D (eds.): *Principles and practice of pediatric oncology.* 5ª ed. Cap. 35. Lippincott Williams & Wilkins, 2006;1074–1116.
2. **Rosen G, Murphy ML, Huvos AG *et al.:*** Chemotherapy en bloc resection and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1976;37.
3. **Pakos EE, Saithe A, Grimer RJ, Koumoulis HD *et al.:*** Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration. *Eur J Cancer* 2009;45:2367–2375.
4. **Bielack SS, Kempf Bielack B, Delling G, Exner GU *et al.:*** Prognostic factors in high–grade osteosarcomas of the extremities or trunk: an analysis of 1 702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776– 790.
5. **Hauben EI, Weeden S, Pringle J *et al.:*** Does the histological response of high grade central osteosarcoma influence the overall surgical? A study on 570 patients of the two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2001;38:1218–1225.
6. **Bacci G, Bertoni F, Longhi AA, Ferrari S *et al.:*** Neoadjuvant chemotherapy for high–grade central osteosarcoma of the extremity. Histological response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer* 2003;97:3068–3075.
7. **Whelan JS, Jinks RC, McTierman A, Sydes M *et al.:*** Survival from a higher–grade localized extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2012;23:1607–1616.
8. **Lowichik A, Zhou H, Psysher TJ *et al.:*** Therapy associated changes in childhood tumors. *Adv Anat Pathol* 2000;7:341–359.
9. **Wold LE:** Practical approach to processing osteosarcoma in the surgical pathology laboratory. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 1:449–454.
10. Guidelines for handling of most common important surgical specimens. En: *Rosai and Ackerman's surgical pathology.* 10ª ed. Mosby, 2011:2586.
11. **Coffin CM, Lowichik A, Zhou H:** Treatment effects in pediatric soft and bone tumors. Practical considerations for the pathologist. *Am J Pathol* 2005;123:581–589.
12. **Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, Sydes MR *et al.:*** Improvement in histological response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:112–128.
13. **Smeland S, Muller C, Alvegard TA, Wiklund T *et al.:*** Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors form outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003;39:488–494.
14. **Harting MT, Lally KP, Andrassy RJ, Vaporciyan AA *et al.:*** Age as a prognostic factor for patients with osteosarcomas: an analysis of 438 patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 136:561–570.
15. **Li Xin, Ashana AO, Moretti VM, Lackman RD:** The relation of tumor necrosis and survival in patients with osteosarcoma. *Intern Orthop* 2011;35:1847–1853.
16. **Clark JCM, Dass CR, Choong PF:** A review of clinical and molecular prognostic factor in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:281–297.
17. **Deng Z, Niu G, Cai L, Wei R, Zhao X:** The prognostic significance of CD44V6, CDH11 and β–catenine expression in patients with osteosarcoma. *BioMed Res Int* 2013. Article ID 496193.
18. **Sorensen FB, Jensen K, Vaeth M, Hager H *et al.:*** Immunohistochemical estimates of angiogenesis, proliferative activity, p53 expression and multidrug resistance have no prognostic impact in osteosarcoma. A comparative clinicopathological investigation. *Sarcoma* 2008. Article ID 874075.
19. **Baldini N, Scotlandi K, Barbanti BG *et al.:*** Expression of P–glycoprotein in high–grade osteosarcomas in relation to clinical outcome. *N Engl J Med* 1995;333:1380–1385.
20. **Serra M Paello M, Manara MG, Scotland FK *et al.:*** May p–glycoprotein status be used to stratify high grade osteosarcoma patients? Results from the Italian/Scandinavian Sarcoma Group 1 Treatment Protocol. *Int J Oncol* 2006;29: 1459–1468.
21. **Pakos EE, Ionnidis JPA:** The association of P–glycoproteins with response to chemotherapy and clinical outcome in patients with osteosarcomas. A meta–analysis. *Cancer* 2003; 98(3):581–589.
22. **Gokgoz N, Wunder JS, Mousses S, Eskandarian S, Bell RS *et al.:*** Comparison of p53 mutations in patients with localized osteosarcoma and metastatic osteosarcoma. *Cancer* 2001;92(8):2181–2189.
23. **Park YB, Kim HS, Oh JH, Lee SH:** The co–expression of p53 and P–glycoprotein is correlated to a poor prognosis in osteosarcoma. *Intern Orthop (SICOT)* 2001;24:307–303.
24. **Maitra AA, Roberts H, Eainberg AG *et al.*** Loss of p16 (INK4a) expression correlates with decrease survival in pediatric osteosarcomas. *Int J Cancer* 2001;95:34–38.
25. **Borys D, Canter RJ, Hoch B, Martínez SR *et al.:*** P16 expression predicts necrotic response among patients with osteosarcoma receiving neoadjuvant chemotherapy. *Human Pathology* 2012;43:1948–1954.
26. **Bajpai J, Sharma M, Sreenivas V, Kuar R *et al.:*** VEGF expression as a prognostic marker in osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1035–1039.
27. **Lugowska I, Wozniak W, Klepacka T, Michalak E *et al.:*** A prognostic evaluation of vascular endothelial growth factor in children and young adults with osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:63–68.

28. **Qu J, Wang M, He H, Tang Y *et al.:*** The prognostic value of elevated vascular endothelial growth factor in patients with osteosarcoma: a meta–analysis and systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:819–825.
29. **De Boer J, Wilox MA, Kaspers GJL, van Royen BJ:** Molecular alterations as target for therapy in metastatic osteosarcoma: a review of literature. *Clin Exp Metastasis* 2011;28:493–503.
30. **Matsumoto I, Yachi T, Tsuchiya H *et al.:*** Outcome prediction of pulmonary metastasectomy can be evaluated using metastatic lesion in osteosarcoma patients. *World J Surg* 2013;37:1973–1980.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 9

Aspectos generales y estrategias específicas en el tratamiento quirúrgico del tumor primario en osteosarcoma

José Martín Palacios Acosta, Aramis López Durán, Daniel Hernández Arrazola

El osteosarcoma (OS) es el tumor primario derivado del mesénquima que se caracteriza histológicamente por la presencia de material osteoide producido por células malignas. Esta enfermedad es relativamente rara y se han reportado 900 nuevos casos cada año en EUA.[1]

En el Instituto Nacional de Pediatría ocupa el sexto lugar en frecuencia de las neoplasias malignas: 70% entre los 10 y los 15 años de edad, 24% en los pacientes menores de 10 años y 7% en los mayores de 15 años. El OS es una neoplasia altamente maligna que se presenta con frecuencia en las placas de crecimiento de los huesos largos de las extremidades, localizándose en el fémur distal (58.6%) (figura 9–1), el húmero proximal (17.2%), la tibia proximal (13.8%), el peroné (6.9%) y el fémur proximal (3.4%) en la mayoría de las series.[1]

Figura 9–1. Paciente con osteosarcoma en fémur distal.

El tratamiento definitivo del tumor primario para los pacientes con osteosarcoma consiste en un abordaje bimodal que incluye la combinación de quimioterapia y cirugía.

El cambio en el manejo quirúrgico de amputación a salvamento de extremidad implica un cambio en la forma de administrar quimioterapia y la necesidad de buscar nuevas técnicas quirúrgicas y materiales biomédicos para la construcción de prótesis, para lograr una adecuada función de la extremidad afectada, sin poner en riesgo la supervivencia del paciente. Es importante determinar si el paciente es candidato al salvamento de extremidad antes de iniciar el manejo con quimioterapia; sin embargo, se debe enfatizar con el paciente y sus familiares que pueden existir cambios de plan quirúrgico en cualquier momento durante el tratamiento con quimioterapia preoperatoria, especialmente en los casos con mala respuesta al tratamiento. La quimioterapia neoadyuvante y la cirugía con consolidación de quimioterapia son el manejo aceptado en forma universal.[2,3]

ESTUDIOS PREOPERATORIOS

Imágenes radiológicas

Para el manejo quirúrgico es necesario evaluar las placas simples de la extremidad afectada en proyecciones anteroposterior y laterales, de preferencia con dimensiones reales (figura 9–2).

Sin embargo, el estudio más importante es la resonancia magnética con medio de contraste y multiplanar

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9–2. ***A.*** Placa simple lateral donde se aprecia triángulo de Coodman. ***B.*** Presencia de material osteoide en la placa anteroposterior del fémur.

de la extremidad afectada, comparativa con la extremidad sana (figura 9–3).

El estudio requiere meticulosidad para la valoración de:[4]

1. Localización extramedular y volumen tumoral.
2. Localización del tumor a nivel intramedular.
3. Compromiso del plano musculoaponeurótico.
4. Invasión al paquete neurovascular.
5. Medición de los segmentos de hueso sano para determinar la posibilidad de salvamento.
6. Búsqueda de lesiones de "salto".

Figura 9–3. Resonancia magnética de miembro pélvico donde se aprecia involucro de los diferentes planos musculoaponeuróticos.

Biopsia

Es el estudio más importante para confirmar el diagnóstico. La debe realizar en el quirófano el equipo que va a llevar a cabo la cirugía definitiva. En el pasado las biopsias se realizaban de manera rutinaria mediante largas incisiones, con una contaminación importante de los tejidos blandos por células tumorales. Sin embargo, la contaminación tenía poca importancia porque los tumores óseos de las extremidades y la pelvis se trataban con amputación.

La biopsia debe estar precedida de un análisis detallado de la localización del tumor y la evidencia clínica del paciente, así como del análisis de los estudios de imagen, para tomar el tejido que sea suficiente y no contaminar los tejidos blandos; se hace orientada en forma longitudinal en relación con la incisión definitiva en los casos en los que el paciente se considere candidato para preservación de la extremidad. Se puede hacer con aguja de Jamshidi para obtener de tres a cinco cilindros y enviar el material a estudio definitivo; es importante tomar la biopsia con guía radiológica con fluoroscopia (figuras 9–4 a 9–6). Cuando el tumor tiene involucradas tres cuartas partes de la circunferencia del hueso es necesaria la utilización de férula posterior al finalizar la toma de biopsia, ya que es frecuente que este grupo de tumores se fracturen debido a la alteración estructural del hueso.

En los casos en que la biopsia por aguja de Jamshidi no es concluyente se debe realizar una biopsia abierta, especialmente en los pacientes en quienes la historia clí-

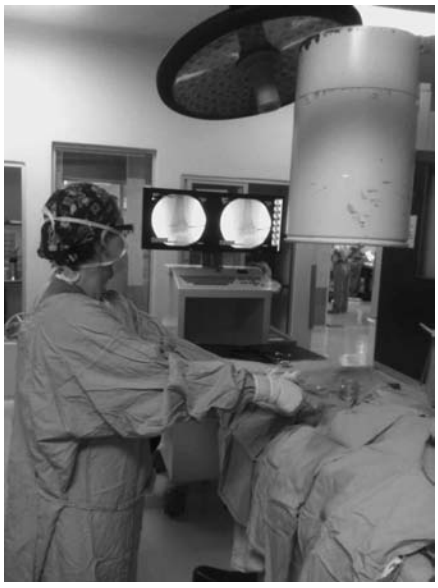


Figura 9–4. La biopsia se realiza guiada con ayuda de arco en C, para localizar el tumor.

Figura 9–5. El sitio de punción debe ser el mismo sitio en el cual se va a realizar el abordaje final en caso de que el paciente sea candidato para salvamento.

nica y los estudios de imagen orienten al diagnóstico de osteosarcoma.[5,6]

La toma de la biopsia con aguja de Jamshidi produce menos contaminación de tejidos blandos en el momento de la resección quirúrgica, sobre todo en los casos de salvamento de la extremidad (figura 9–7).

Con la biopsia abierta se produce mayor contaminación tumoral a los tejidos blandos y se puede causar lesión del paquete neurovascular, condicionando que el paciente no sea candidato para salvamento de extremidad, por lo que no es recomendable la biopsia abierta (figura 9–8).

Figura 9–6. Toma de biopsia guiada.

Figura 9–7. Biopsia con aguja de Jamshidi.

PLANEACIÓN QUIRÚRGICA

La cirugía se realiza en dos pasos en un mismo evento quirúrgico: primero la resección del tumor y después la reconstrucción. Existen diferentes factores que influyen en la elección del tipo de cirugía, por lo que se debe planear en forma individual de acuerdo con lo siguiente:

Figura 9–8. Biopsia abierta.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

1. Edad del paciente.
2. Localización anatómica del tumor.
3. Factores culturales.
4. Riesgos quirúrgicos tempranos y tardíos.
5. Disponibilidad de endoprótesis y hueso.
6. Factores psicológicos inherentes al paciente y su familia.

La cirugía se debe realizar entre el tercero y el quinto ciclos de quimioterapia, aproximadamente entre 9 y 12 semanas de tratamiento como máximo. Los autores de esta obra han establecido el quinto ciclo como límite para la resección, para evitar la quimiorresistencia del tumor.

SALVAMENTO DE EXTREMIDAD

Son varias las condiciones que deben ser cumplidas para determinar que un paciente sea candidato a salvamento de extremidad:

1. Evidencia clínica y radiológica de respuesta del tumor primario a la quimioterapia preoperatoria.
2. Posibilidad de obtener bordes libres del tumor y tener suficiente hueso sano para colocar prótesis o aloinjerto, sin ejercer efecto de palanca.
3. Tener la posibilidad de reconstruir la extremidad con adecuada funcionalidad, mínima morbilidad y reinicio de quimioterapia en forma temprana.
4. Ausencia de invasión del paquete neurovascular
5. Contar con piel y músculo para una adecuada cobertura de la prótesis y aloinjerto
6. Que el paciente y su entorno familiar sean candidatos previa valoración por psicooncología.
7. Los pacientes con fractura patológica en quienes después de dos ciclos de quimioterapia se aprecia consolidación son candidatos a cirugía de salvamento.[7,8]

Antes los pacientes que presentaban fractura patológica secundaria a osteosarcoma eran sometidos a cirugía radical, con el argumento de que existía contaminación de tejidos blandos alrededor del sitio de fractura (figura 9–9). Sin embargo, en diferentes series la fractura no es considerada como factor de riesgo para recurrencia local, por lo que es importante enfatizar la resección de los tejidos blandos alrededor de la fractura —como mínimo 0.5 cm.[9,10]

Figura 9–9. Fractura patológica de tibia.

La falta de cubierta cutánea es una contraindicación relativa, ya que se puede realizar la rotación de colgajos que pueden cubrir la prótesis (figura 9–10); no obstante, se debe tomar en cuenta que la resección amplia de masa muscular y tendones puede limitar la funcionalidad de la extremidad y afectar uno de los principios quirúrgicos más importantes: que proviene de una extremidad funcional. Además, el empleo de rotación de colgajos o uso de injertos puede retrasar el reinicio de quimioterapia (figura 9–11).

Existen controversias en los pacientes con esqueleto inmaduro, especialmente en los menores de ocho años de edad, no sólo por la dificultad técnica para la colocación de prótesis de dimensiones pequeñas sino también por los programas de rehabilitación y limitación de las actividades físicas posterior al salvamento. Actual-

Figura 9–10. Colocación de injerto en paciente con salvamento.

Figura 9–11. Integración del colgajo e inicio de quimioterapia en forma temprana.

mente el uso de aloinjertos está indicado en pacientes menores de 10 años de edad. Se están empleando en niños menores de ocho años autoinjertos de la extremidad contralateral (figuras 9–12 y 9–13); en los niños mayores se pueden emplear autoinjertos o aloinjertos de donador cadavérico, o utilizar el peroné de un donador relacionado, que puede ser la madre o el padre con o sin la utilización de fijadores externos. Se deben valorar los casos en forma particular y en los menores de ocho años, ya que en algunas series se ha documentado la mala respuesta a la quimioterapia.

Existen series que refieren que los niños menores de ocho años de edad (con esqueleto inmaduro) constituyen una contraindicación relativa para el salvamento de extremidad.[11]

Figura 9–12. Colocación de autoinjerto de peroné contralateral.

Figura 9–13. Resultado final al mes de cirugía con extremidad funcional.

La evaluación se debe realizar en conjunto con los servicios de oncología médica, cirugía oncológica, ortopedia pediátrica, radiología, anestesiología, patología, equipo de enfermería, unidad de terapia intensiva, rehabilitación, enfermeras y psicooncología pediátrica con experiencia en tumores sólidos.

Se debe presentar en sesión, tomando en cuenta las ventajas y desventajas de la preservación de extremidad en cada caso y planear en forma individual el manejo quirúrgico. Si bien las decisiones se toman en equipo, debe existir un responsable que vaya realizando un cronograma para que se cumplan los tiempos adecuados, de tal suerte que la cirugía de salvamento se realice entre en el cuarto y el quinto ciclos de quimioterapia. El paciente debe ser valorado por rehabilitación para fortalecer el aparato extensor mediante una serie de ejercicios específicos; ante el peso del paciente o el riesgo de fractura se puede utilizar el programa de estimulación eléctrica.

MANEJO TRANSOPERATORIO

Artroplastia protésica

Es el método más común para el salvamento de extremidades; se utiliza en lesiones que involucran las articulaciones de rodilla, hombro y codo.[12]

Actualmente existen materiales biomédicos que producen poco rechazo y resistencia de los materiales para

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tolerar las diferentes actividades del paciente, especialmente las que se llevan a cabo con los miembros inferiores, en los que se ven involucradas las articulaciones de carga.[12]

Las nuevas generaciones de endoprótesis tienen las ventajas de ser ligeras, modulares y se pueden diseñar en forma individual para cada paciente, basados en los estudios de imagen previos a la cirugía, de acuerdo con un plan establecido; sin embargo, se tiene la opción de cambios transoperatorios según los hallazgos quirúrgicos. Las prótesis se pueden colocar en una sola articulación o bien en dos articulaciones, como la megaprótesis, que incluye la articulación de la rodilla y de cadera. También se pueden utilizar combinadas con aloinjertos, aunque sólo en casos muy seleccionados, especialmente en el niño con esqueleto inmaduro.[13]

Existía la desventaja de la fijación con cemento de polimetilmetacrilato, ya que una vez colocada la prótesis se dificulta el recambio en caso necesario (fracturas, infecciones o recaídas); en la actualidad se están utilizando otros métodos de fijación con tornillos para evitar el uso de cemento.

Las principales ventajas son el restablecimiento del movimiento de la articulación, la deambulación temprana y el inicio de quimioterapia.[13]

Otra ventaja de las prótesis actuales es la elongación, que se puede realizar conforme el paciente va creciendo; cuenta con un sistema modular telescopiable que se bloquea con tornillos después del alargamiento. Actualmente existe una prótesis que puede alargarse por magnetos sin necesidad de ingresar a quirófano.

Los pacientes con esqueleto inmaduro en quienes se encuentran afectados los discos de crecimiento no son buenos candidatos para preservación de la extremidad, ya que existiría una diferencia en el crecimiento entre ambas extremidades; en el paciente que ya logró su crecimiento total o está muy cerca de hacerlo se puede bloquear el disco de crecimiento de la extremidad contralateral (arresto epifisiario), para compensar la falta de crecimiento de la extremidad con prótesis.[14]

TÉCNICA QUIRÚRGICA

La cirugía se inicia con colocación de catéter central para control hemodinámico y posteriormente se coloca bloqueo epidural para el manejo durante el evento quirúrgico y el control del dolor en el posoperatorio inmediato.

Figura 9–14. La biopsia debe ser realizada por el cirujano que efectuará la cirugía definitiva.

Salvamento de la extremidad inferior

Posteriormente se coloca la extremidad en alto para disminuir la cantidad de sangre y se coloca una venda de Smarch, lo cual permite trabajar con isquemia controlada durante un lapso de 60 min.

Se marca el sitio de la incisión realizando un rombo en el sitio de la biopsia, respetando esas mismas áreas hasta el tejido celular y el plano del músculo aponeurótico (figura 9–14).

Se procede a realizar un colgajo anterior y otro posterior (figura 9–15), quedando en el centro el área de la biopsia previa; se brinda flexión a la rodilla y se diseca el paquete neurovascular compuesto por el nervio ciático y la arteria y la vena femoral en todo el trayecto de la extremidad hasta el sitio de corte del segmento proximal (figura 9–16); se realiza la resección en bloque (figura 9–17), cortando los ligamentos cruzados anterior

Figura 9–15. Disección de colgajo anterior y posterior.

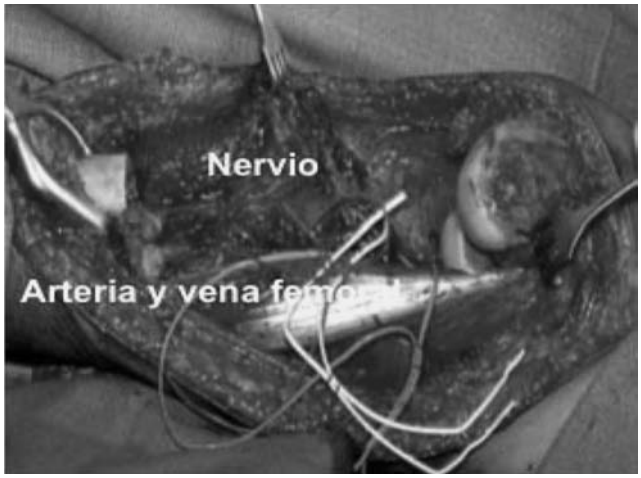


Figura 9–16. Control de paquete neurovascular

y posterior, así como la grasa de Hoffa; se desplaza el hueso disecando desde el plano musculoaponeurótico adyacente al hueso hasta el nivel deseado, aproximadamente 5 cm proximales del borde del tumor, y se realiza el corte del hueso con sierra, a la vez que se toma una muestra de la médula para enviarla a estudio histopatológico transoperatorio, asegurándose de que existe un borde libre de tumor a nivel de la médula ósea; se coloca cera para hueso y en ese momento se aplica la segunda ámpula de Dicynone®; se procede a realizar el corte de la meseta tibial (figuras 9–18 y 9–19) y se amplía el canal medular con rima para pasar el vástago del componente tibial de la endoprótesis (figura 9–20). Una vez que se tiene el canal medular con el diámetro adecuado se colocan el fijador y la placa, que se fija con tornillos

Figura 9–17. Pieza quirúrgica.

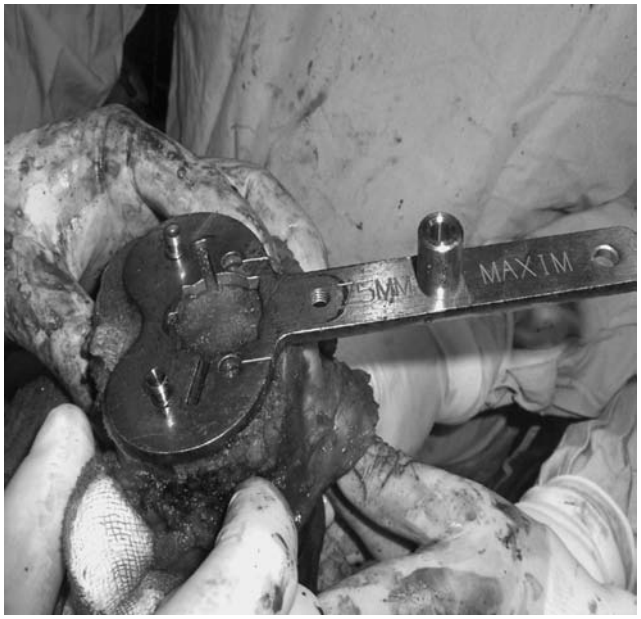


Figura 9–18. Plantilla tibial.

a la meseta tibial, y se introduce el componente tibial (figuras 9–21 y 9–22).

Se realiza rima del lado femoral midiendo el vástago para corroborar su localización dentro del fémur previamente cortado. La verificación de la localización de ambos vástagos se realiza radiológicamente mediante arco en "C", el cual brinda imágenes fijas de rayos X (figuras 9–23 y 9–24). Una vez con la correcta posición de am-

Figura 9–19. Alineamiento intramedular.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9–20. Introducción del vástago.

Figura 9–22. Colocación del segmento proximal.

bos vástagos tanto el componente femoral como el tibial se ensamblan y se verifica que la extremidad no tenga tensión, además de que se mide con la extremidad contralateral para que no quede asimétrica en más de 1 cm (figura 9–25).

Posteriormente se realiza el control radiológico para corroborar que el vástago está colocado en el canal medular y valorar que no esté rotada la prótesis en varo ni en valgo (figura 9–26).

Luego se procede a realizar la hemostasia y se lleva a cabo la reconstrucción del aparato extensor compuesto por músculos y ligamentos (figura 9–27) cubriendo la prótesis, se coloca un drenaje rígido y se sutura la piel o bien se colocan grapas (figura 9–28). Se recomienda dejar el drenaje externo durante 48 h. El paciente inicia la rehabilitación de manera temprana, entre 48 y 72 h, inicialmente apoyado con muletas y posteriormente con ejercicios de flexión–extensión pasiva; posteriormente es egresado del servicio a los siete días (figura 9–29).

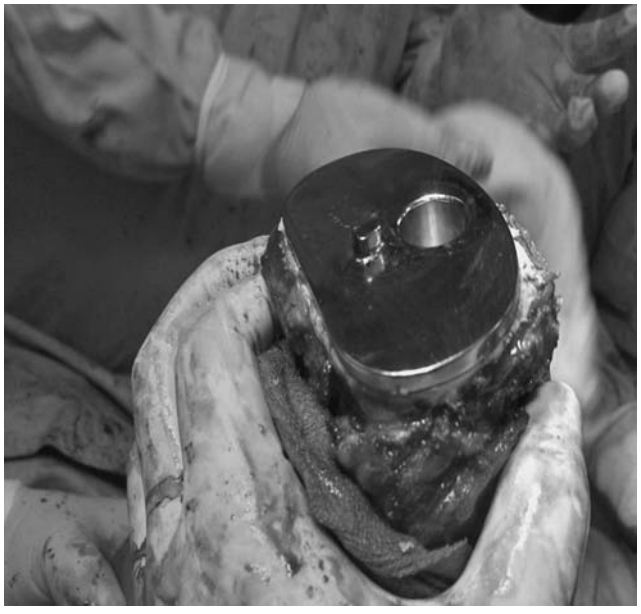


Figura 9–21. Alineamiento en plantilla tibial.

Figura 9–23. Ensamble.

Figura 9–24. Prótesis en flexión.

Salvamento de la extremidad superior

El salvamento de extremidad torácica tiene diferencias en relación con el de extremidad inferior, especialmente porque la extremidad superior no es de carga y los movimientos de rotación son diferentes a los de la rodilla.

Existen tres tipos de procedimientos quirúrgicos para el salvamento:

a. Colocación de aloinjertos.
b. Endoprótesis modular.
c. Combinación de aloinjertos y prótesis.

Figura 9–25. Medición de extremidad en relación a la extremidad contralateral.

Figura 9–26. Control radiológico.

El primer punto es la resección del sitio de la biopsia (figura 9–30); posteriormente se toma como referencia la parte distal de la clavícula, la apófisis coracoides y el surco deltopectoral. La vena cefálica es el punto de referencia del surco deltopectoral, el cual se palpa como referencia para disecar el tabique muscular. Se continúa con la disección sobre el tabique muscular deltopectoral y se secciona el pectoral mayor lo más cercano posible al húmero, colocando como referencia polidiaxanona de 2–0 para su posterior reinserción (figura 9–31). Se identifica el tendón conjunto del bíceps y el músculo toracobraquial, el cual también se refiere para su fijación posteriormente; se debe tener cuidado con el nervio musculocutáneo, ya que se puede presentar imposibilidad para flexionar el codo, en caso de que se lesione en el evento quirúrgico. El paquete neurovascular se

Figura 9–27. Reconstrucción del aparato extensor.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9–28. Cierre y drenaje.

aleja del campo quirúrgico mediante cintas elásticas y un manejo cuidadoso para evitar lesiones vasculares o nerviosas; en caso de sospecha radiológica o durante el abordaje quirúrgico se debe realizar resección en bloque del músculo deltoides y pudiera sacrificarse el nervio axilar. Se lleva a cabo la sección de la cápsula articular y los músculos del manguito rotador, siempre colocando referencias para la reconstrucción final. Previo al corte se hace una comparación entre los segmentos óseos al cortar y los vástagos de la prótesis (figura 9–32).

Se realiza la osteotomía a 5 cm por debajo del tumor, se toma con cucharilla muestra del canal medular y se envía para estudio histopatológico transoperatorio (figura 9–33). Se realiza una criocirugía en los márgenes de resección. Se compara la articulación resecada con la endoprótesis (figura 9–34).

Figura 9–29. Rehabilitación temprana con apoyo pasivo auxiliado con muletas.

Figura 9–30. Resección del sitio de la biopsia.

Se coloca la prótesis y se bloquea con tornillos corroborando radiológicamente la correcta posición de la misma; se inicia la reconstrucción de la articulación y el músculo aponeurótico (figura 9–35). Se debe descubrir la herida a las 24 h para su valoración y detectar posibles hematomas y colecciones (figura 9–36).

El objetivo será siempre obtener márgenes libres de tumor, con la mayor funcionalidad posible y con una articulación glenohumeral estable. El uso de aloinjertos

Figura 9–31. Reinserción.

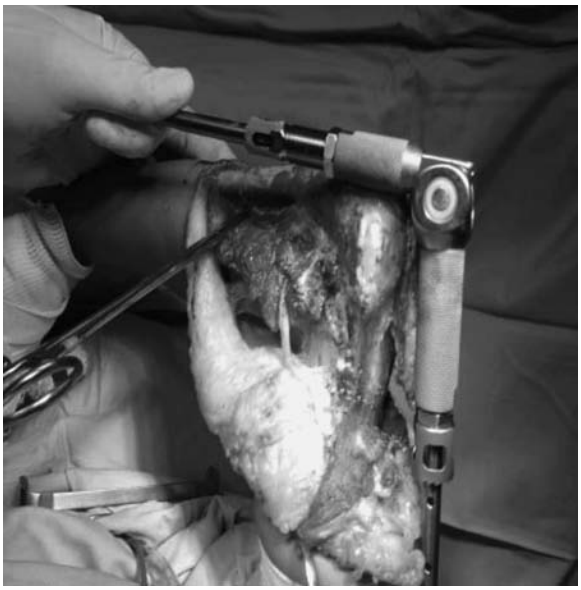


Figura 9–32. Comparación entre los segmentos óseos al cortar y los vástagos de la prótesis.

vascularizados tuvo lugar en el decenio de 1980, con la idea de que el injerto tuviera un vaso nutricio con el cual se evitara la reabsorción del injerto; sin embargo, los resultados son inconstantes, especialmente por las complicaciones, como rechazo, infección, falta de unión del injerto y fractura. En general se ha descrito que la reconstrucción con aloinjerto presenta inestabilidad glenohumeral en entre 5 y 19% de los casos, en comparación con entre 11 y 31% de la reconstrucción con endoprótesis. La rehabilitación se debe iniciar en forma temprana.

Figura 9–33. Muestra del canal medular y se envía para estudio histopatológico transoperatorio.

Figura 9–34. Se compara la articulación resecada con la endoprótesis.

COMPLICACIONES

Las complicaciones pueden estar relacionadas con procesos infecciosos en menos de 5% de los casos, especialmente en los pacientes que reciben quimioterapia posoperatoria en forma temprana. El diagnóstico se rea-

Figura 9–35. Se inicia la reconstrucción de la articulación y el músculo aponeurótico.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9–36. Se debe descubrir la herida a las 24 h para su valoración y detectar posibles hematomas y colecciones.

liza mediante gammagrama con ciprofloxacina (figura 9–37), proteína C reactiva y cultivos. El tratamiento incluye antibióticos de amplio espectro durante un periodo de 10 a 21 días; en ocasiones se requiere el uso de espaciador con antibióticos. En los casos de endoprótesis el rechazo es una de las complicaciones que pueden causar la pérdida del salvamento de extremidad (figura 9–38) y recaída en 5% en los pacientes con amputación (figura 9–39) y en 10% de los pacientes con salvamento de la extremidad (figura 9–40).[15] La exposición de la prótesis en la extremidad superior (figura 9–41) se puede tratar mediante rotación de colgajos (figura 9–42) o con colgajos libres, y se puede realizar con rotación de colgajos para preservar la extremidad, con el fin de no perder la extremidad salvada (figura 9–43).

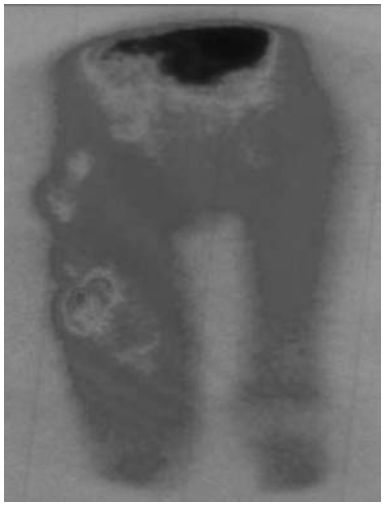


Figura 9–37. Hiperventilación a nivel de fémur.

Figura 9–38. Exposición de la prótesis secundaria al rechazo.

ALOINJERTOS

El uso de aloinjertos se inició en el decenio de 1980 con la fundación de bancos de hueso, los cuales llevan un control estricto para la preservación y preparación de los injertos a utilizar (figura 9–44).

Las características de un aloinjerto son principalmente reproducir la anatomía, respetar e imitar la biomecánica, soportar las exigencias físicas a las que se expone, lograr una rápida integración biológica y mostrar una larga durabilidad en el tiempo; sin embargo, la desventaja que ha reportado implica riesgos de transmisión de infección de 1 a 8 000 000. Otro problema es el tiempo de integración prolongado (18 a 36 meses) y en ocasiones la disponibilidad para conseguir el aloinjerto de

Figura 9–39. Recaída en pacientes con amputación

Figura 9–40. Recaída en salvamento.

las dimensiones necesarias para el paciente pediátrico, así como la falta de banco de tejidos y su elevado costo.[16]

Se pueden utilizar en forma vascularizada o libres, y se pueden combinar con prótesis intercalares. Aunque esta modalidad terapéutica para tumores óseos malignos se ha limitado para los pacientes con esqueleto inmaduro, se puede utilizar en niños mayores en casos muy selectos. En la actualidad los aloinjertos en pacientes con tumores benignos tienen un mayor uso.

Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran la falta de unión, las fracturas y las infecciones tempranas, presentes en 15 a 20% de los casos.

La combinación de segmentos de aloinjertos y prótesis ofrece las ventajas de ambos métodos de reconstrucción. La cementación de la prótesis unida al aloinjerto favorece la fijación y la incorporación, reduciéndose el

Figura 9–42. Rotación de colgajos.

riesgo de fractura de la prótesis por efectos biomecánicos.

En la actualidad la principal desventaja del uso de aloinjerto es el rechazo con la posibilidad de exposición y que requiera posteriormente cirugía radical, lo cual constituye un factor desfavorable, debido al retraso del reinicio de la quimioterapia por dichos eventos (figura 9–45).[16]

Otras técnicas utilizadas son las relacionadas con la transportación ósea mediante técnicas de distracción (método de Ilizarov), las cuales constituyen una alternativa para los defectos de los segmentos óseos.

Se han descrito elongaciones óseas hasta de 10 cm por este método, con un rango de crecimiento de 1 cm por mes; sin embargo, el mayor riesgo en la aplicación de aparatos externos con clavos transóseos y aros de metal es la infección de los clavos que pasan a través de

Figura 9–41. Exposición de la prótesis en la extremidad superior.

Figura 9–43. Rotación de colgajos para preservar la extremidad, con el fin de no perder la extremidad salvada.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9–44. Banco de huesos.

la piel, presentándose con mayor frecuencia en pacientes inmunosuprimidos durante la quimioterapia adyuvante.[16]

AMPUTACIONES

Indicaciones para la amputación

En ciertas circunstancias la amputación o la rotoplastia se prefieren al salvamento de extremidad. Actualmente

Figura 9–45. Rechazo al aloinjerto.

Figura 9–46. Prótesis externa de titanio.

las prótesis externas son funcionales en los pacientes que requieren cirugía radical.[17]

Aunque la amputación no garantiza la recurrencia local, el riesgo es menor de 5%. En muchas ocasiones la recurrencia ha sido atribuida a la invasión del tumor intramedular o bien a la existencia de lesiones saltatorias que pasan inadvertidas. Es importante evaluar la articulación adyacente a la extremidad primaria que determina la resección intramedular y extramedular, resecando toda la lesión y dejando una función adecuada con el uso de la prótesis externa.[17] Existen prótesis externas de titanio, con mecanismos articulados para una adecuada funcionalidad en el paciente que requiere amputación por osteosarcoma (figura 9–46).

Existen diferentes tipos de amputaciones: la supracondílea, la mesocrural y la desarticulación.

Criterios de cirugía radical

Existen criterios para la cirugía radical. Entre ellos se incluyen los pacientes que presentan compromiso del paquete neurovascular y lesión en el momento de tomar la biopsia, así como invasión de los tejidos blandos que afecten más de dos compartimentos musculares, impidiendo una adecuada cobertura, o bien que por la resección extensa de músculos se afecte la función de la extremidad o exista mala respuesta a la quimioterapia, lo cual se documenta por persistencia del dolor o el incremento de la masa tumoral.

También se incluyen la fractura patológica que no se consolida, la progresión tumoral después del segundo

ciclo de neoadyuvancia, los pacientes en quienes erróneamente se sospecha una patología ósea benigna, en quienes se realizó manipulación del tumor y hubo contaminación de los tejidos blandos, y el paciente con algún impedimento psicológico o sociocultural que no permita un óptimo y adecuado seguimiento del procedimiento de preservación de la extremidad.

Idealmente no se debe realizar la cirugía radical de primera intención, ya que el uso de quimioterapia neoadyuvante permitirá conocer el grado de necrosis tumoral en la resección definitiva, sea por salvamento o por cirugía radical después del quinto ciclo, además de que permitirá preparar psicológicamente al paciente para una cirugía de amputación; sin embargo, existen criterios para la cirugía radical de primera intención:

1. Fractura expuesta.
2. Sangrado de la masa tumoral.
3. Ulceración o infección.
4. Tumores de grandes dimensiones que condicionen dolor no controlado con analgésicos.[17]

Rotoplastia

Las lesiones de las extremidades inferiores que involucran esqueletos inmaduros pueden tratarse con la técnica quirúrgica descrita por van Ness en 1930, que consiste en la resección de tumor y de tejidos blandos a su alrededor realizando una amputación intercalar, preservando únicamente el ciático y los vasos femorales; esto permite que al anclarse a una prótesis el pie tenga la función de la rodilla (figura 9–47). La tibia se fija en la parte proximal del fémur y la extremidad distal se rota a 180°, permitiendo que el pie realice la función de la rodilla.[18] Los resultados funcionales son buenos, permitiéndole al paciente realizar diversas actividades recreativas y deportivas; sin embargo, en nuestra institución y en otros hospitales no se realiza debido a los resultados cosméticos.[18]

CONSIDERACIONES ESPECIALES

En los pacientes con esqueleto inmaduro el manejo es controversial, aun cuando en diversas series se reporta como factor de mal pronóstico la edad en los menores de ocho años; otros autores no han encontrado los mismos resultados (figura 9–48). Estos pacientes se han relacionado con un mal pronóstico debido a una mala respuesta a la quimioterapia.

Hsieh y col. encontraron que los pacientes menores de 10 años de edad tienen una escasa respuesta a la quimioterapia y se han relacionado con la quimiorresistencia mediada por el gen MDR1, que produce una proteína llamada P glucoproteína (Pgp), la cual actúa en la membrana plasmática utilizando el adenosín trifosfato y removiendo moléculas citotóxicas, que incluyen agentes quimioterapéuticos.[19,20]

En la serie que llevaron a cabo los autores de este capítulo se tiene que 50% de los pacientes se encuentran vivos libres de enfermedad, independientemente de si fueron tratados mediante salvamento o amputación (figura 9–49).

Figura 9–47. Rotoplastia/amputación de segmento.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9–48. Niña menor de ocho años de edad con amputación.

Osteosarcoma de columna

Las lesiones óseas malignas a nivel de la columna vertebral, particularmente las de osteosarcoma, son raras en la edad pediátrica, representado de 3 a 5% de todos los osteosarcomas (figura 9–50). Aunque la resección quirúrgica y la terapia neoadyuvante han revolucionado el tratamiento del osteosarcoma en las extremidades, desafortunadamente el tratamiento para osteosarcoma de columna no ha experimentado una gran mejoría debido a la dificultad técnica de la resección completa del tumor.[21]

El protocolo del manejo se lleva a cabo igual que en otras localizaciones inicialmente con quimioterapia-neoadyuvante; después del quinto ciclo se lleva a cabo la resección quirúrgica (figuras 9–51 y 9–52) con el uso de criocirugía (figura 9–53), la cual brinda una evolución favorable, como en la figura 9–53, que muestra al paciente después de 10 días del evento quirúrgico. Más tarde se inicia la consolidación de quimioterapia adyuvante.

La criocirugía es un tratamiento de mínima invasión que usa óxido nitroso grado médico con un frío menor de 89 °C, tomando como base que a menos 40° se logra la destrucción tisular para congelar y destruir el tejido que se encuentra alrededor de la lesión resecada, con el objetivo de buscar un mejor control local de la enfermedad sobre los tejidos adyacentes al tumor. La criocirugía hace fluir el líquido frío dentro de un aplicador o una criosonda, congelando en forma selectiva el lecho tumoral.[21]

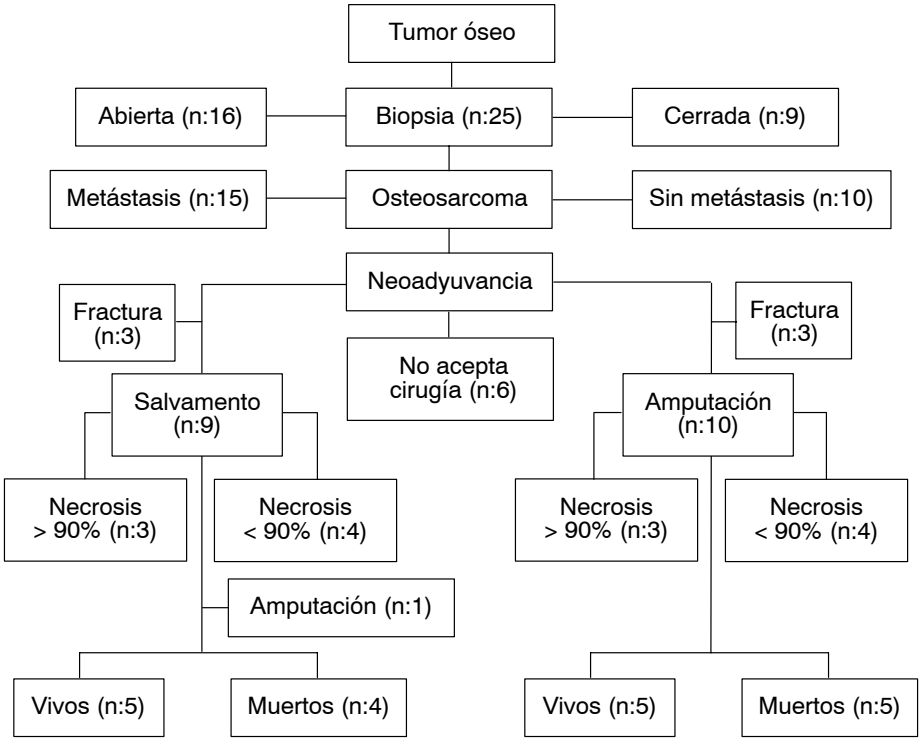


Figura 9–49. Abordaje clínico y estado actual de pacientes con osteosarcoma en menores de ocho años del Instituto Nacional de Pediatría.

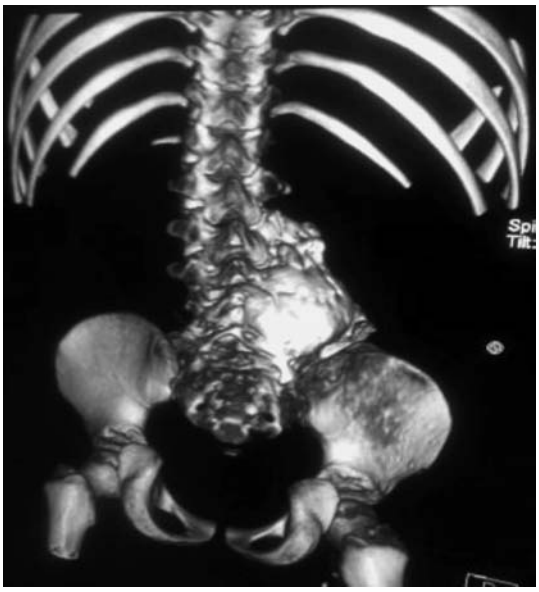


Figura 9–50. Tumoración en columna.

Osteosarcoma pélvico

El osteosarcoma pélvico se presenta en menos de 10% de los pacientes de cualquier edad. Este tumor se ha asociado con un mal pronóstico y con altos rangos de recurrencia local (mayor de 20%). Esto está relacionado con la dificultad que existe para una resección completa con márgenes libres de tumor, debido a que el tumor crece en forma interna —diagnosticándose cuando tiene grandes dimensiones— e involucra estructuras importantes, como el nervio femoral, el nervio ciático y la arteria y la vena iliacas. Existen diversas formas de reconstrucción, la cual va a depender de la región afectada[22] (figura 9–54 a 9–60).

Las resecciones periacetabulares pueden ser reconstruidas con segmentos de aloinjertos de pelvis y prótesis

Figura 9–51. Colocación del paciente en decúbito ventral para abordaje posterior de columna.

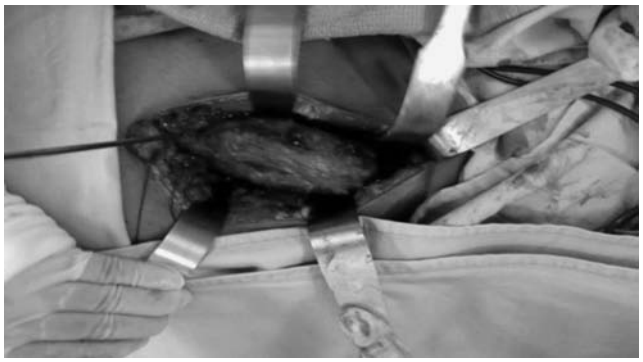


Figura 9–52. Osteosarcoma en L2–L5

de cadera, artrodesis perifemoral o reconstrucción con prótesis tumoral (figuras 9–61 y 9–62).

En general, los principios básicos para la restauración de la disrupción del anillo pélvico o de la reconstrucción de la articulación de la cadera no han mostrado superioridad entre sí. Sin embargo, en el momento de la reconstrucción se deben tomar en cuenta los altos índices de recaída que tienen estos pacientes.[23]

Osteosarcoma de clavícula

La clavícula es un sitio raro para la localización de tumores óseos, dado que presenta una incidencia de 0.45 a 1.01% de todos los tumores óseos. Se estima que la incidencia es de 0.45% en los casos con tumores primarios de hueso. La resección quirúrgica en bloque es el tratamiento actual para este grupo de lesiones malignas, aunque no siempre es posible por la extensión del tumor hacia estructuras anatómicas, como la arteria y la vena subclavias y el plexo braquial.

En las diferentes series, como la de la Clínica Mayo, se ha reportado que su mortalidad es de 100%, por lo que la sola localización se considera de mal pronóstico.

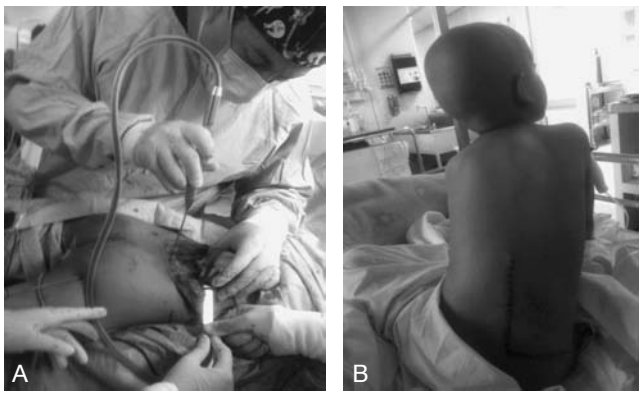


Figura 9–53. ***A.*** Crioterapia. ***B.*** Posoperatorio inmediato.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9–54. Tomografía axial computarizada donde se muestra lesión lítica expansiva a nivel de hueso iliaco.

Existen controversias acerca de cuál es el mejor tratamiento para este grupo de pacientes, ya que la cirugía radical —en comparación con la cirugía de salvamento— no ha mostrado mejoría en la supervivencia a nivel global.[24,25]

Se incluye un caso clínico en las figuras 9–63 a 9–67.

EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

El Instituto Nacional de Pediatría es un sitio de referencia a nivel nacional e internacional de osteosarcoma, especialmente por los casos que pueden ser candidatos a salvamento de extremidad. Actualmente los pacientes son tratados en forma conjunta con oncología médica, radiología, ortopedia, cirugía oncológica y patología.

Entre 1985 y 2008 se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizaron los casos de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma tratados en el Departamento de Cirugía Oncológica del Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 10 años (cuadro 9–1).

Figura 9–55. Abordaje.

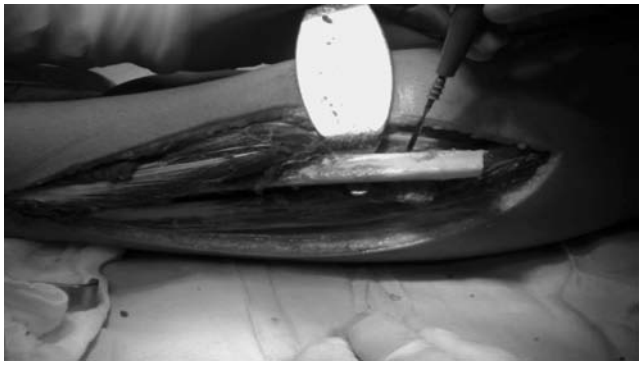


Figura 9–56. Obtención de aloinjerto de peroné contralateral.

El tipo de cirugía realizada consistió en salvamento de la extremidad en 187 pacientes (56.9%) y cirugía radical en 97 (29.5%); 45 pacientes (13.6%) no aceptaron el tratamiento radical (figura 9–68).

El sitio de mayor afección fue el fémur distal (figura 9–69), seguido del húmero y la tibia.

Existen diferentes subtipos de osteosarcoma. La variedad histológica más frecuente en la mencionada serie incluyó la osteoblástica, la condroblástica y la fibroblástica, en este orden (figura 9–70).

El tratamiento del osteosarcoma es multimodal, específicamente con quimioterapia y cirugía. La completa resección quirúrgica del tumor primario es uno de los requisitos para la supervivencia del osteosarcoma, mientras que el desarrollo de recurrencia local se asocia a un mal pronóstico.

Es muy importante la evaluación del paciente que va a ser sometido a salvamento de extremidad; sin embargo, existen factores de pronóstico que a pesar del tipo de

Figura 9–57. Resección de lesión expansiva de pelvis con osteosarcoma.

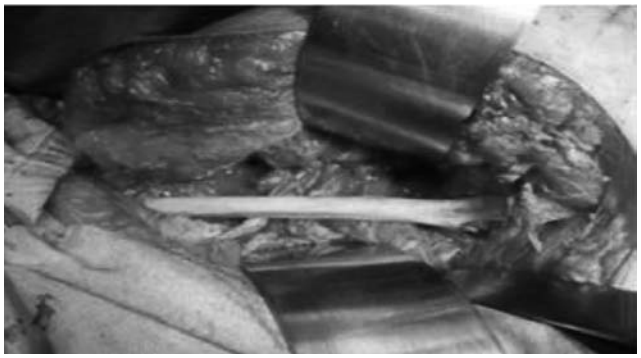


Figura 9–58. Colocación de injerto de peroné.

cirugía son de mayor riesgo para la presentación de recaída.

Los índices de recaída de la serie fueron de 2% en los pacientes a quienes se les realizó amputación, mientras que fue de 9% en los pacientes con salvamento de extremidad (cuadro 9–2).

Dichos resultados son similares a los encontrados en otras series de otros hospitales que se dedican al manejo de niños con osteosarcoma (cuadro 9–3).

CONCLUSIONES

El osteosarcoma es la neoplasia de hueso más frecuente en la edad pediátrica. En las últimas tres décadas el pronóstico para estos pacientes ha cambiado drásticamente. Con el desarrollo de nuevos y mejores esquemas de quimioterapia la incidencia de metástasis y mortalidad ha disminuido. La resección quirúrgica del tumor es esencial para el manejo del osteosarcoma. El tratamiento quirúrgico del osteosarcoma históricamente fue la amputación/desarticulación; no obstante, a pesar de la cirugía radical, la mayoría de los pacientes no lograban la curación. Fue hasta 1970, con el papel que desempeña la quimioterapia, cuando se mejoró la supervivencia en osteosarcoma, lo cual fue el inicio del desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas para el salvamento de la extremidad. En la actualidad los centros especializados pueden ofrecer la cirugía de salvamento a más de 90% de los pacientes.

Es muy importante resaltar que la selección del paciente para realizar un salvamento debe ser muy cuida-

Figura 9–60. Radiografía de control.

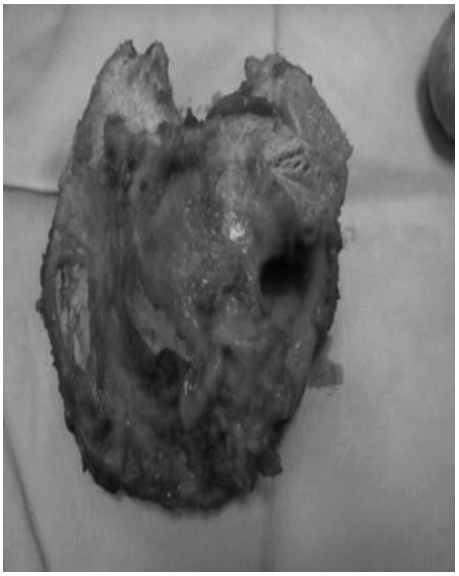


Figura 9–59. Pieza quirúrgica

Figura 9–61. Injerto de donador cadavérico de pelvis. Comparación con resección tumoral.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9–62. Radiografía de control de la fijación del donador cadavérico con placas.

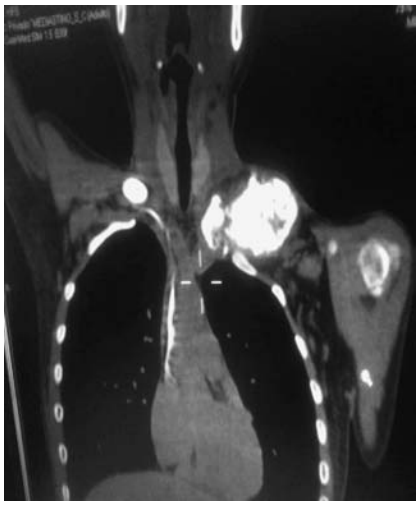


Figura 9–63. Tomografía axial computarizada que muestra reforzamiento en clavícula.

Figura 9–64. Abordaje quirúrgico incluyendo el sitio de la biopsia.

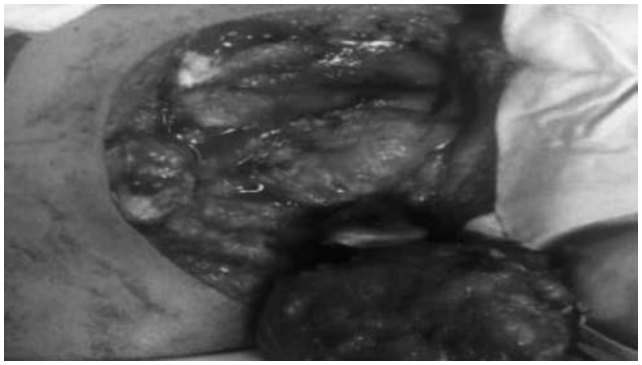


Figura 9–65. Resección quirúrgica de osteosarcoma.

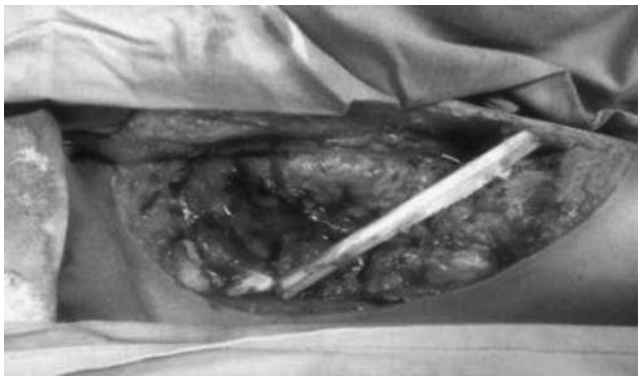


Figura 9–66. Injerto de peroné.

Figura 9–67. Resultado final del procedimiento quirúrgico.

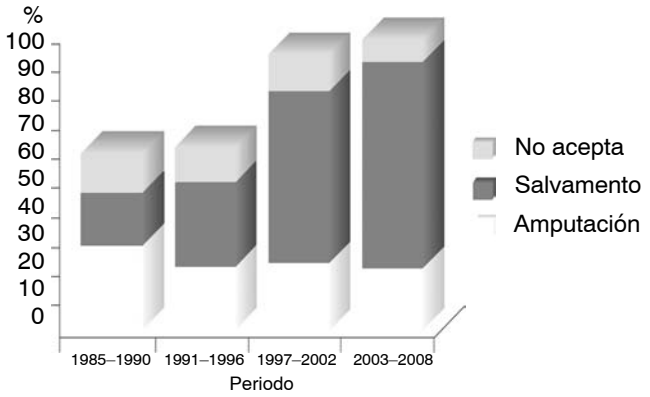


Figura 9–68. Osteosarcoma: tipo de cirugía.

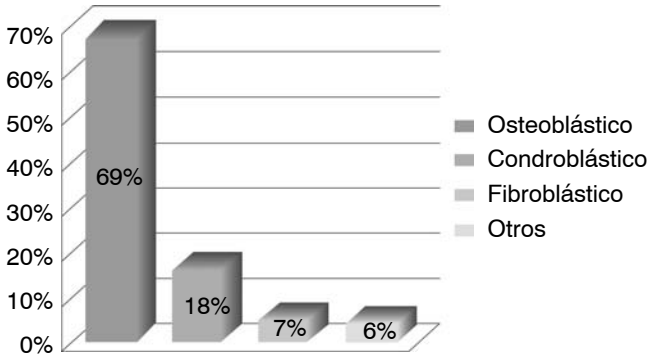


Figura 9–70. Variedad histológica.

dosa, para lograr un control local de la enfermedad y favorecer la supervivencia.

Cuadro 9–1.

Total de pacientes	329
Femenino	43.5%
Masculino	56.5%
Edad	2 a 17 años
Media	11 años

Existen diferentes técnicas quirúrgicas tanto para niños con esqueleto inmaduro como para los pacientes con crecimiento óseo total. Existen prótesis, aloinjertos o la combinación de ambos; lo más importante es resaltar que cada paciente requiere un manejo quirúrgico de forma individual con dos objetivos principales: control de la enfermedad y adecuada funcionalidad de la extremidad a salvar.

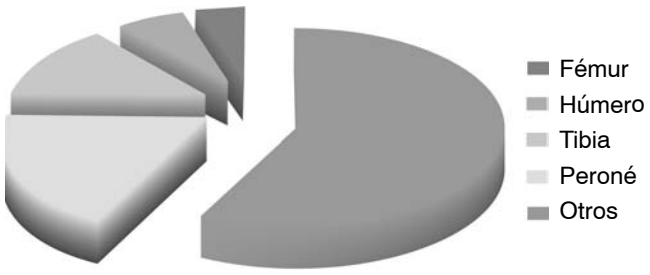


Figura 9–69. Sitio afectado

Cuadro 9–2.

Total de pacientes	329
Recurrencia en salvamento	18/187 (9%)
Recurrencia en amputación	2/97 (2%)

Es fundamental que este grupo de pacientes se traten en centros hospitalarios de tercer nivel donde se cuente con toda la infraestructura y la experiencia del personal médico y de enfermería para lograr los mejores resultados en el niño con osteosarcoma.

Cuadro 9–3. Resultados similares a los encontrados en otras series de otros hospitales que se dedican al manejo de niños con osteosarcoma

Hospital	Amputación	Salvamento	Autor
CCG, 1988	< 1%	10%	Makley
Rizzoli, 1994	4%	10%	Picci
Sloan Kettering, 1992	2%	9%	Glasser
EUA, 1994	6%	11%	Rougraff
Ortho Vienna, 1999	4%	1%	Sluga
INP, 2008	2%	9%	Palacios

REFERENCIAS

1. **Castellanos A:** Osteosarcoma. En: Rivera Luna R (ed.): *Rutas críticas en la evaluación y tratamiento en el niño con cáncer.* México, 2010:357–368.
2. **Geller D, Gorlick R:** Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies clinical advances. *Hematol Oncol* 2010;8(10):705–717.
3. **Pacheco M, Madero L:** Oncología pediátrica. *Psicooncología* 1:107–116.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

4. **Muñoz A:** Tumores óseos. *Pediatr Integral* 2008;XII(7): 693–700.
5. **Picci P:** Osteosarcoma. *Orphanet J Rare Dis* 2007:2–6.
6. **Domanski H, Akerman M:** Fine–needle aspiration of primary osteosarcoma: a cytological histological study. *Diagn Cytopathol* 2005;32(5):269–275.
7. **Tiwari A:** Current concepts in surgical treatment of osteosarcoma. *J Clin Orthop Trauma* 2012;3:4–9.
8. **Jaffe N, Burland O, Bielack S:** *Surgical management of primary osteosarcoma.* 1ª ed. Springer, 2009:125–140.
9. **Lee R, Chu W, Leung J, Cheng F, Li C:** Pathological fracture as the presenting feature in pediatric osteosarcoma. *Peadiatr Blood Cancer* 2013;60:1118–1121.
10. **Bacci G:** Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation: local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 2003;74(4):449–454.
11. **Kager L, Zoubek A, Dominkus M, Lang S, Bodmer N *et al.:*** Osteosarcoma in very young children. *Cancer* 2010;15: 5316–5324.
12. **Belthur V:** Extensible endoprostheses for bone tumors of the proximal femur in children. *J Pediatr Orthop* 2003;23(2): 230–235.
13. **Werber K, Lin P, Yasco W:** Complex segmental elbow reconstruction after tumor resection. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415:31–44.
14. **Weisstein JS, Goldsby RE, O'Donnell RJ:** Oncologic approaches to pediatric limb preservation. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13(8):544–554.
15. **Amritanand R, Venkatesh K, Cherian R, Sha A:** Telangiectatic osteosarcoma of spine: a case report. *Eur Spine J* 2008;17(Suppl 2):S342–S346.
16. **Alman B, De Bari A, Krajbich J:** Massive allografts in the treatment of osteosarcoma and Ewing sarcoma in children and adolescents. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77(1):54–64.
17. **Rodríguez GC:** Outcome after local recurrence of osteosarcoma; St. Jude Children's Research Hospital experience (1970–2000). *Cancer* 2004;100(9):1928–1235.
18. **Carroll K:** An explanation of the rotationplasty and tibia turn–up procedures. *In Motion* 2005;15(2):45–49.
19. **Jun AL, Dong HK, Jung SL, Kyung DP, Won SS *et al.:*** The survival of osteosarcoma patients 10 years old or younger is not worse than the survival of older patients: a retrospective analysis. *Cancer Res Treat* 2007;39(4):160–164.
20. **Yen CC:** Osteosarcoma: is age an issue? *Chin Med Assoc* 2009;72(94):453–454.
21. **Schoenfeld AJ, Hornicek FJ, Pedlow FX, Kobayashi WB, García RT *et al.:*** Osteosarcoma of the spine: experience in 26 patients treated at the Massachusetts General Hospital. *Spine J* 2010;10(1):708–714.
22. **Hartford C, Wodowski K, Bhaskar N, Khoury J, Neel M *et al.:*** Osteosarcoma among children aged 5 years or younger. The St. Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(1):43–47.
23. **Hornicek F:** Bone sarcomas: preoperative evaluation, histology, classification, and principles of surgical management. *Up to Date* 2013.
24. **Gelderblom H, Jinks R, Sydes M, Bramwell V, Glabbeke M *et al.:*** Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *Eur J Cancer* 2011;47:895–902.
25. **Andreou D, Bielack S, Carrie D, Kervic M, Kotz R:** The influence of tumor– and treatment–related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1 355 patients treated on neoadjuvant cooperative Osteosarcoma Study Groups protocols. *Ann Oncol* 2011;22:1228–1235.

Capítulo 10

Aspectos quirúrgicos generales y estrategias para mejorar el pronóstico en el tratamiento de las metástasis pulmonares en osteosarcoma

Pablo Lezama del Valle

En las épocas previas a la quimioterapia la supervivencia de los pacientes con osteosarcoma tratados sólo con cirugía radical era apenas de 20%. De este conocimiento histórico se deriva que debamos considerar al osteosarcoma como una enfermedad diseminada o sistémica en la mayoría de los pacientes, a pesar de no tener metástasis evidentes, debido a las micrometástasis. El advenimiento de la quimioterapia ha tenido una enorme influencia en la supervivencia, pero la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, durante el tratamiento o luego de completarlo sigue siendo un problema crítico. Es ahora conocido que la resección quirúrgica de las metástasis es imprescindible si se pretende lograr la curación. En el presente capítulo se tratan aspectos de desarrollo de las metástasis pulmonares, de epidemiología, de tratamiento quirúrgico y de algunas estrategias más allá de la cirugía para el control de la enfermedad diseminada. Los aspectos relativos a la quimioterapia sistémica en el osteosarcoma metastásico son tratados en otro capítulo.

MECANISMOS DE DESARROLLO DE METÁSTASIS PULMONARES EN OSTEOSARCOMA

Las metástasis pulmonares se originan al migrar células del tumor primario a través de la circulación, para luego establecerse en un órgano distante. Se ha propuesto que algunas subpoblaciones celulares o clonas desarrollan potencial metastásico. El desarrollo de metástasis tiene varias etapas:

1. La separación de dichas células de la matriz extracelular y la invasión de la membrana basal.
2. La intravasación a un capilar.
3. La detención en un capilar en un órgano distante y la extravasación.
4. La proliferación de las células para formar una micrometástasis.

Para la primera etapa las células con potencial metastásico se deben separar de la matriz extracelular y penetrar en la membrana basal; este fenómeno es regulado por metaloproteinasas de matriz.[1,2] Con respecto a la intravasación, en los tumores que tienen una angiogénesis muy activa se forman nidos de vasos capilares con una membrana basal relativamente laxa y en los que las uniones intercelulares de las células endoteliales son menos densas, lo que permite una mayor permeación vascular. Para que las células tumorales que han permeado a través de los capilares sobrevivan deben ser resistentes a una forma de apoptosis, llamada anoikis, que tiene lugar cuando una célula se desprende de la matriz extracelular. La resistencia al proceso de anoikis está relacionada con un complejo sistema, pero destacan dos proteínas: la ezrina, que es una proteína de unión del citoesqueleto a la membrana, y la integrina β4, que es un receptor de adhesión celular. Las células que han salido del tumor primario y han sobrevivido en condiciones de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no adherencia pueden encontrarse en la circulación o depositarse en los tejidos, en donde pueden proliferar hasta formar micrometástasis, es decir, colonias individuales de células tumorales de diámetro muy pequeño. Los mecanismos de predisposición genética y los fenómenos epigenéticos relacionados con estos procesos aún no han sido aclarados. Las micrometástasis pueden quedar en un estado durmiente o desarrollarse a metástasis.[3,4] En las micrometástasis en estado durmiente existe una proliferación celular que no difiere de la de las metástasis, pero su crecimiento es frenado por un activo proceso de apoptosis. El cambio de micrometástasis a metástasis requiere que el balance entre factores angiogénicos y antiangiogénicos se incline por los primeros.[5,6]

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 15% de los pacientes con osteosarcoma se presentan con metástasis en el momento del diagnóstico y más de 75% de las metástasis sincrónicas son pulmonares.[7–9] Cerca de 50% de los pacientes con osteosarcoma no metastásico presentarán metástasis pulmonares en algún momento de su vida, sea durante el tratamiento o como recaída. Incluso algunos autores consideran que en más de 80% de los casos existen micrometástasis pulmonares en el momento del diagnóstico.[8,9]

DIAGNÓSTICO

La detección de metástasis pulmonares se debe hacer por medio de una tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución, también llamada ventana pulmonar, idealmente con contraste intravenoso. La modalidad multicorte permite la detección de lesiones de hasta 5 mm; la detección mejora cuando en el *software* de la computadora se pueden realizar comparaciones multiplanares axiales, coronales y sagitales (figura 10–1). Por la naturaleza del sarcoma osteogénico, con frecuencia las metástasis tienen un alto contenido de calcio y las unidades Hounsfield pueden llegar a una cifra de 400 o más. Para distinguir si una imagen de aspecto circular en un corte es un nódulo o un vaso sanguíneo se debe seguir en cortes más altos y más bajos para ver si es realmente nodular o corresponde con el trayecto del vaso; adicionalmente, la medición de unidades Hounsfield puede ser un apoyo.[10] De acuerdo con la experiencia del autor, no todas las lesiones metastásicas pulmonares están calcificadas, en particular en la variedad telangiectásica. Aunque la tomografía axial computarizada es el método de elección para el diagnóstico, se ha mencionado también que es el método menos malo, pues es bien conocido el hecho de que el cirujano puede encontrar más lesiones por palpación directa del tejido pulmonar que las que es posible identificar mediante imagen.[11,12] Esto ha dado lugar incluso a controversias sobre si se debe operar el tórax contralateral en un paciente con varios nódulos identificados por imagen en un solo pulmón.[13]

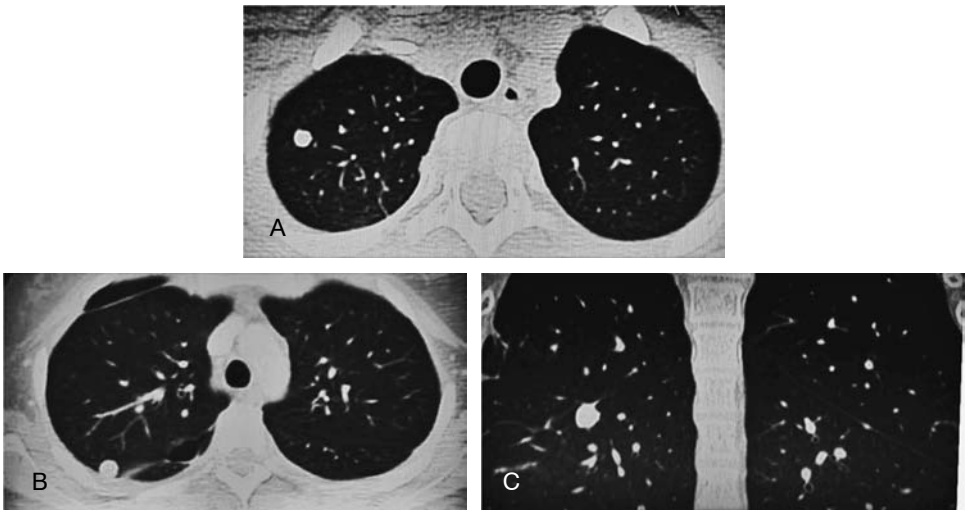


Figura 10–1. Nódulos metastásicos en tomografía pulmonar de alta resolución. ***A.*** El nódulo es de localización profunda. ***B.*** El nódulo es subpleural. ***C.*** La utilización de reconstrucciones coronales y sagitales ayuda a la ubicación espacial de los nódulos por parte del cirujano.

Cuando se evalúa un paciente con osteosarcoma se debe también descartar metástasis a otros sitios, en particular al hueso, mediante un gammagrama óseo. Para identificar metástasis cerebrales se puede utilizar la tomografía o la resonancia magnética de cráneo, o bien un estudio de rastreo corporal con tomografía de emisión de positrones acoplada con tomografía computarizada (PET–CT), que además del cerebro identifica otros sitios.

CIRUGÍA PARA METÁSTASIS PULMONARES EN OSTEOSARCOMA

La meta del cirujano siempre debe ser la resección completa de toda la enfermedad metastásica, al mismo tiempo que se preserva la mayor cantidad posible de parénquima pulmonar, pero no todos los pacientes son candidatos. Se deben descartar metástasis extrapulmonares, como ya se comentó; si la imagen muestra más de cinco nódulos, existe enfermedad bilateral o se trata de una reintervención es necesario obtener pruebas de función respiratoria para evaluar la reserva pulmonar del paciente. En cuanto a la enfermedad pulmonar, se debe evaluar si hay invasión del pericardio o del hilio pulmonar, pues operar un paciente con estas condiciones puede resultar en una catástrofe. En cuanto al tiempo de realización de la operación, ésta siempre se debe llevar a cabo después del control del tumor primario. Incluso se puede realizar en el mismo tiempo anestésico, aunque esto puede no ser viable desde el punto de vista logístico, por los tiempos de quirófano. La recomendación es que se haga en el mismo internamiento, una semana después de la cirugía del primario. Si existe enfermedad unilateral se prefiere realizar una toracotomía lateral con preservación muscular, como se detallará más adelante. En caso de existir enfermedad bilateral las lesiones pueden ser resecadas en un mismo tiempo anestésico mediante una toracotomía anterolateral bilateral o un abordaje "en concha de almeja", o bien se pueden realizar dos toracotomías laterales en dos eventos anestésicos separados con intervalo de una semana.

La toracotomía posterolateral es quizá la técnica más utilizada. Se debe contar con acceso vascular adecuado; se puede requerir un acceso venoso central. Dependiendo del tiempo quirúrgico esperado (número de lesiones y tamaño de las mismas) se puede utilizar o no cateterismo vesical y línea arterial. En el caso de enfermedad unilateral puede ser útil la instalación de una intubación selectiva con un tubo especial de doble lumen, pero no es indispensable. El autor utiliza la variante de la toracotomía lateral, en la que se preservan los músculos dorsal ancho y serrato anterior, desinsertándolos y desplazándolos sin seccionarlos; para lograr esto de manera adecuada se deben realizar colgajos fasciocutáneos hacia arriba y hacia debajo de la incisión, extendiéndose un poco más en la parte anteroinferior para desplazar mejor el dorsal ancho. Dependiendo de la localización de las lesiones, se aborda el tórax por el cuarto o el quinto espacios intercostales, cortando los músculos intercostales de forma muy cercana a la costilla inferior para evitar lesión del paquete neurovascular. Para una adecuada exposición se colocan dos separadores automáticos de tipo Finochietto de forma encontrada: uno que separe las costillas en forma vertical y otro que separe los músculos dorsal ancho y serrato anterior de manera horizontal (figura 10–2).

La toracotomía anterior bilateral es una buena opción para la resección de nódulos de ambos pulmones en un mismo tiempo quirúrgico (figura 10–3). Se realiza la incisión a nivel submamario y se elevan colgajos fasciocutáneos; el superior es más extenso para llegar a la altura del cuarto espacio intercostal. A este nivel se seccionan los músculos pectorales y se desplaza hacia atrás el serrato anterior. Se cortan los músculos intercostales por arriba de la costilla inferior (quinta), teniendo cuidado en la parte paraesternal de no llegar a los vasos mamarios internos; si éstos se llegaran a lesionar será necesario poner un punto hemostático en "X" en ambos cabos. Puede ser difícil el acceso a lesiones de localización basal y posterior, aun con la sección del ligamento pulmonar inferior. Ante lesiones en esta localización se puede elegir la realización de dos toracotomías laterales. Esta limitación puede mejorar si se unen ambas incisiones con una esternotomía transversa, convirtiéndose así en una "concha de almeja"; al hacerlo se deben controlar los vasos mamarios internos en ambos lados. Este abordaje permite el acceso completo a ambos hemitórax. Una desventaja a considerar de la toracotomía "en concha de almeja" es que los pacientes casi invariablemente requieren ventilación mecánica en el posoperatorio.

Una vez abierto el tórax se debe liberar el pulmón de las adherencias pleurales que pudieran existir. Esto es particularmente importante cuando ha habido neumotórax o hemoneumotórax previo por ruptura espontánea de las metástasis y han tenido una sonda pleural, o cuando se trata de una reintervención. En el caso de lesiones en el lóbulo inferior puede ser necesaria la sección del ligamento pulmonar inferior para lograr una movilización adecuada; se debe tener en mente que en la parte

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

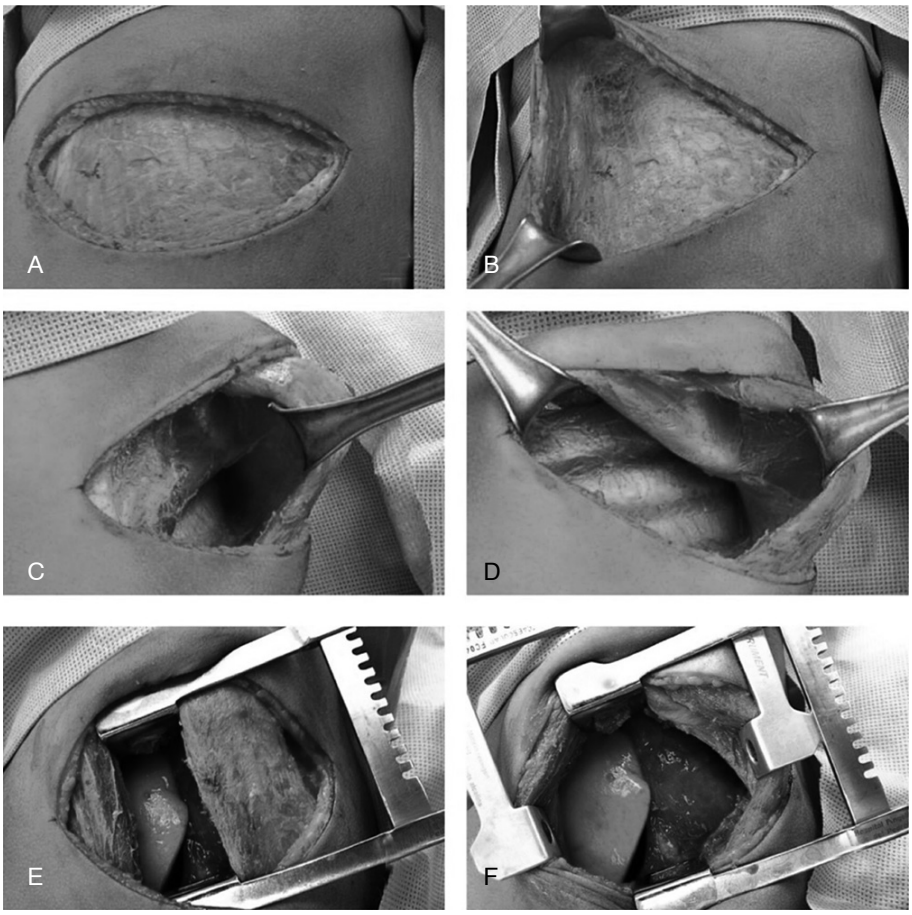


Figura 10–2. Toracotomía lateral izquierda. ***A.*** Se aprecia la incisión en la piel. ***B.*** Se aprecia la elevación de colgajos fasciocutáneos de manera cefálica y caudal. ***C.*** Se puede ver cómo se ha movilizado el músculo dorsal ancho, luego de desinsertar su borde anterior. ***D.*** Muestra cómo se han elevado tanto el dorsal ancho como el serrato anterior, exponiendo los arcos costales. ***E.*** Se ha colocado un separador automático de Finochietto luego de abrir los músculos del cuarto espacio intercostal. ***F.*** Se ha colocado un segundo separador de manera encontrada, en sentido transverso, para separar los músculos preservados.

más superior de dicho ligamento se encuentra la vena pulmonar inferior, para evitar su lesión. El cirujano debe inspeccionar la superficie pleural visceral de todo el pulmón, así como la pleura parietal y mediastinal, para luego palpar el pulmón en toda su extensión; es mejor palpar el pulmón colapsado. Además de identificar las lesiones ya vistas en la tomografía es necesario buscar otras lesiones. Una vez identificadas las lesiones se de-

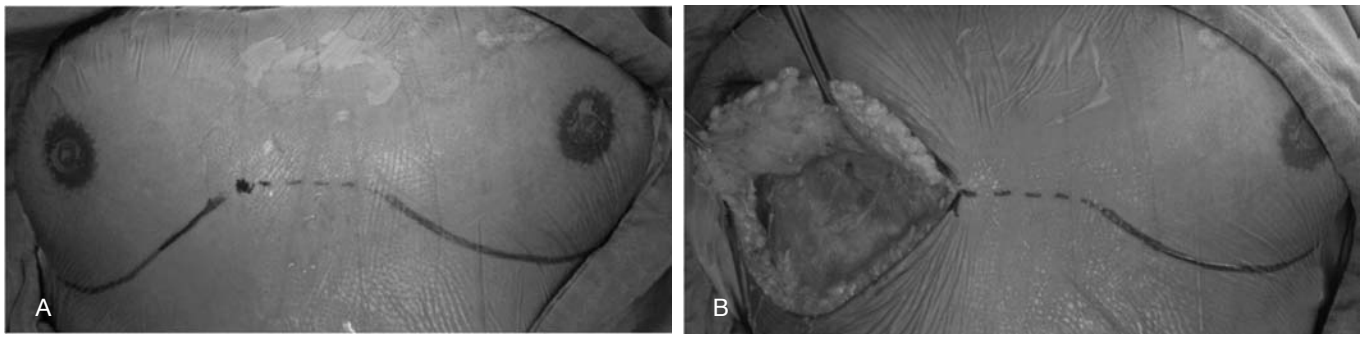


Figura 10–3. Toracotomía anterolateral bilateral. ***A.*** Se aprecia el trazo de la incisión a nivel submamario. ***B.*** La figura muestra cómo se elevan los colgajos fasciocutáneos para alcanzar el nivel del cuarto espacio intercostal. En caso necesario se pueden unir ambas incisiones para un abordaje “en concha de almeja”.

be iniciar la resección de las mismas; las opciones incluyen enucleación (en las menores de 1 cm), resección en cuña, segmentectomía, lobectomía o neumonectomía. Siempre se debe tener presente que el paciente puede requerir de nuevas resecciones en un futuro, por lo que se debe preservar la mayor cantidad posible de parénquima pulmonar. El tejido pulmonar es muy delicado, por lo que se debe manipular sólo con pinzas de disección vasculares tipo DeBakey, pinzas atraumáticas para pulmón tipo Duval, pinzas vasculares tipo Potts o Satinsky, o directamente con los dedos, de manera muy gentil. La enucleación se realiza sólo en lesiones menores de 1 cm, sin penetrar el nódulo, con un margen mínimo de tejido pulmonar sano, mediante electrocauterio en modo de coagulación, o un dispositivo de sellado tisular, como el bisturí armónico u otros; en la mayoría de los casos la aerostasia y la hemostasia son adecuadas, pero en caso necesario se puede dar un punto de sutura en "U" o en "X" (figura 10–4). La resección no anatómica en cuña es la técnica más utilizada, pudiendo incluir más de una lesión si es que están muy próximas (figura 10–4). Se puede hacer con suturas mecánicas (engrapadoras lineales, ya sea cortantes o no) o manualmente con pinzas vasculares y sutura manual. Se debe tener un mínimo margen sano de pulmón y no cortar a través de un nódulo o muy cerca de él. En caso de engrapadoras lineales no cortantes las líneas de grapas son los límites de la resección que se hará con bisturí, tijera o electrocauterio. En caso de engrapadoras lineales cortantes el mismo dispositivo secciona el tejido. Se recomienda utilizar cartuchos de tipo vascular o de altura variable para tener una mejor aerostasia y hemostasia; sin embargo, se pueden usar otros; en caso de considerarse necesaria la línea de grapas se puede reforzar con puntos de polipropileno (aguja vascular) o polidioxanona 3–0 o 4–0. Para la resección con sutura manual se debe contar con pinzas vasculares tipo Potts o similares para ponerlas como límite de la resección, que se realiza con bisturí, tijera o

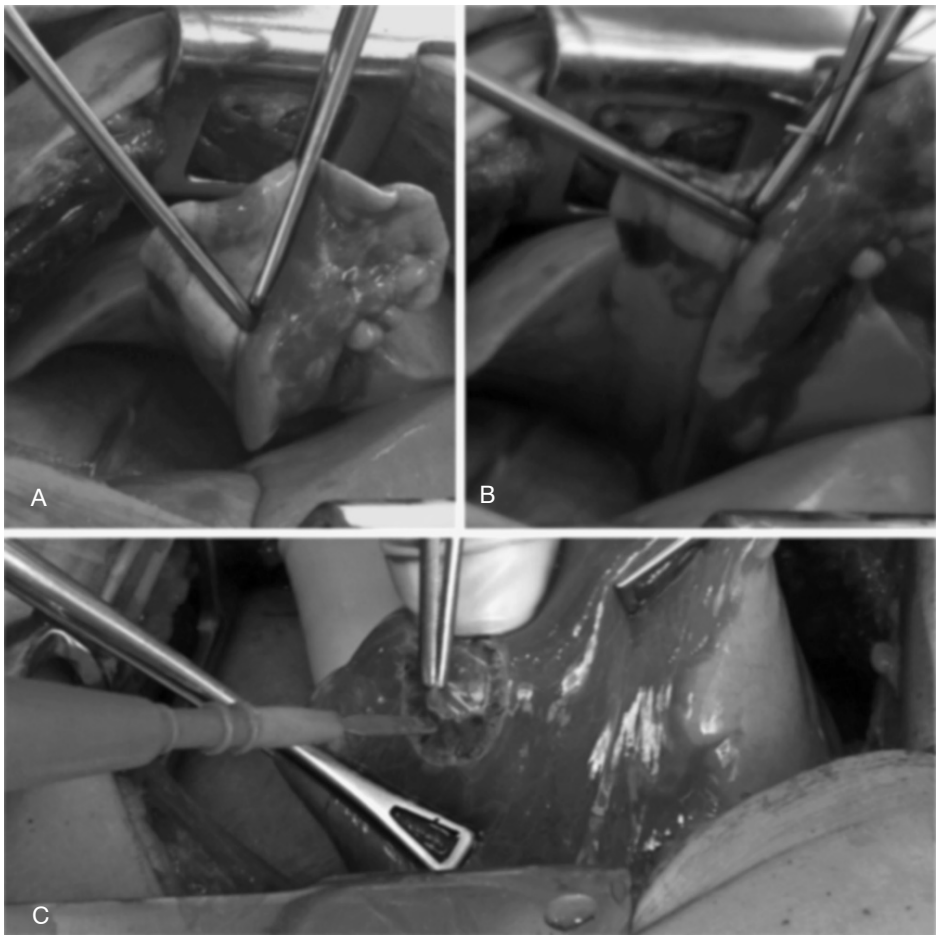


Figura 10–4. ***A.*** Se puede identificar un nódulo subpleural en la parte más baja del segmento anterior del lóbulo superior derecho, ya limitado por unas pinzas de Potts para lograr una resección en cuña. ***B.*** Se aprecia cómo se está colocando una primera línea de sutura bajo la pinza (ver el texto para mayor descripción). ***C.*** Se muestra cómo una lesión subpleural menor de 1 cm está siendo enucleada con un margen de tejido pulmonar sano.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

electrocauterio. En seguida se coloca una línea de sutura horizontal o tipo colchonero, continua o con puntos separados, con polipropileno (aguja vascular) o polidioxanona por detrás de la pinza; se retira la pinza y luego se refuerza con una línea de sutura continua o anclada en el borde libre, con el mismo material. Siempre se deben verificar la aerostasia y la hemostasia. Si se van a realizar varias cuñas, aunque se ha mencionado que se palpa mejor el pulmón colapsado, se requiere una comunicación continua con el anestesiólogo para insuflar el pulmón luego de cada resección en cuña, para evitar resecar inadvertidamente más parénquima de lo conveniente. Las lobectomías sólo se deben considerar en los casos en que exista una lesión central grande que no sea susceptible de una resección más limitada. En los casos en que existan varios nódulos en un mismo lóbulo la lobectomía podría parecer una opción más rápida para el cirujano que varias resecciones en cuña, pero esto no va con el mejor interés del paciente.

Las neumonectomías se realizan de manera extraordinaria y en casos muy selectos, en los que el pulmón en cuestión sea realmente insalvable y el contralateral se encuentre íntegro, lo cual constituye una situación muy infrecuente. La técnica de las distintas lobectomías y la de la neumonectomía son temas que escapan de los alcances de este capítulo.

En algunas circunstancias es necesario resecar de manera parcial o completa la pleura parietal, incluso algo del tejido blando de la pared torácica. Pueden quedar áreas en que sólo se preserven las costillas, lo que se conoce como toracotomía "en jaula de pájaro"; si esto ocurre, siempre debe existir una adecuada cobertura con los músculos.

En caso de sospecha de infiltración del pericardio en el preoperatorio es necesario realizar un ecocardiograma para descartar infiltración del epicardio o el miocardio. Ante esta situación la cirugía está contraindicada. Si existiera infiltración focal del pericardio se puede resecar un segmento de éste y cerrarlo de manera directa o con un parche autólogo (pleura o fascia). Siempre se debe dejar abierto aproximadamente 1 cm para evitar un derrame pericárdico constrictivo en el posoperatorio.

Antes de cerrar el tórax se recomienda la inyección intercostal de anestesia local de acción prolongada (bupivacaína o ropivacaína) en el espacio de la toracotomía, uno arriba, otro abajo, y en el de la sonda pleural, para disminuir la hipoventilación por dolor en el posoperatorio inmediato.

Se coloca una sonda pleural en cada hemitórax operado, dos espacios intercostales por debajo de la incisión, por contraabertura, y cada sonda se conecta por separado a un sistema de sello de agua, con una presión de 15 a 20 cmH_2O. En el caso de una lobectomía o una neumonectomía no se conectan a succión para evitar la basculación o el desplazamiento del mediastino. Las sondas pleurales se pueden retirar entre uno y cinco días después, dependiendo de la magnitud de la resección, esperando que no haya fuga aérea y un drenaje menor de 50 mL en 24 h.

Para el cierre del espacio intercostal abierto se utiliza sutura no absorbible tipo poliéster número 2 o 5, con puntos pericostales separados. En el caso de la toracotomía lateral con preservación de músculos el cierre es muy simple, regresando los músculos a su posición y poniendo sólo algunos puntos a la fijación anterior del dorsal ancho.

Toracotomías repetidas

En los pacientes con osteosarcoma metastásico a pulmón la metastasectomía repetida es una situación frecuente. No hay un límite definido para el número de intervenciones, pero se pueden llegar a realizar hasta cinco intervenciones en cada hemitórax. La metastasectomía repetida no sustituye el tratamiento integral con quimioterapia; de hecho, cuando hay progresión de la enfermedad durante el tratamiento se debe considerar la intensificación de la quimioterapia aunada a la resección quirúrgica. Salvo la circunstancia de la aparición de un único nódulo después de al menos un año de vigilancia, la resección quirúrgica aislada (sin quimioterapia) no será curativa.[14,15]

Cuando se decide realizar una toracotomía repetida se deben tener en cuenta las consideraciones mencionadas con anterioridad (asegurar el control local del tumor primario, descartar metástasis extrapulmonares) y se debe evaluar la función respiratoria con espirometría preoperatoria. Cuando el paciente ha recibido antracíclico se debe evaluar la función cardiaca. Es conveniente que se cuente con disponibilidad de terapia intensiva para el posoperatorio inmediato.

En los casos de toracotomías repetidas se pueden utilizar las mismas vías de abordaje ya descritas, aunque se debe tener en mente que tal vez sea necesario incidir un espacio intercostal por arriba o por debajo del utilizado para la operación previa, y que se encontrarán adherencias pleuropulmonares en mayor o en menor medida, que pueden derivar en áreas cruentas de la pleura visceral que deberán ser reparadas. Para disminuir este riesgo se puede decidir alternar las vías de abordaje; por ejemplo, si un paciente tuvo toracotomía anterior bilateral se puede optar en la siguiente cirugía por toracotomía lateral. En general se siguen los mismos lineamien-

tos descritos en párrafos anteriores para la resección de los nódulos pulmonares.

Existe una delgada línea entre las posibilidades reales de curación o de la intención de prolongación de la supervivencia, por una parte, y de la obstinación terapéutica, por otra.

Las toracotomías repetidas pueden extender la supervivencia durante años, pero siempre hay que hablar con el paciente y los familiares de manera clara y realista para que la decisión sea tomada por ellos y no por el equipo médico.

Papel de la cirugía de mínima invasión en las metástasis pulmonares de osteosarcoma

En párrafos anteriores se mencionó que parte de la meta del cirujano al resecar metástasis de osteosarcoma estriba en retirar toda la enfermedad y que para ello se debe palpar el parénquima pulmonar directamente. Aunque se han descrito resecciones toracoscópicas de metástasis, la cirugía de mínima invasión, sea toracoscopia o cirugía torácica videoasistida, no permite realizar dicha maniobra de palpación. Se han utilizado transductores de ultrasonido que se pueden introducir por un trocar, pero su efectividad no ha sido bien establecida. Otras opciones incluyen la inyección de tinta guiada por tomografía por el radiólogo intervencionista, que permite identificar visualmente la tinta subpleural en la toracoscopia o la inyección de radionúclido de la misma forma, que puede ser detectada por una gammasonda especial, o el marcaje con un arpón, como los utilizados para las biopsias de mama. Sin embargo, ninguno de estos métodos puede sobrepasar la efectividad de la palpación directa cuando se trata de varios nódulos.

Es por todo esto que la resección de metástasis de osteosarcoma por toracoscopia no es un método adecuado, pues se corre el riesgo de dejar enfermedad residual no identificada.[16]

La única circunstancia en que se puede utilizar este método es cuando se está evaluando a un paciente con osteosarcoma y existe un nódulo pulmonar solitario, de manera directa si es subpleural o con alguna de las ayudas por el intervencionista mencionadas si es más profundo. La razón de ello es que hasta 40% de los nódulos solitarios en este contexto pueden ser no neoplásicos. En caso de que en una toracoscopia en este contexto se identifique un segundo nódulo, se debe convertir a cirugía abierta para realizar una palpación directa completa del tejido pulmonar.[17,18]

FACTORES DE PRONÓSTICO ADVERSOS

Se han identificado varios factores pronóstico adversos en los pacientes con metástasis pulmonares de osteosarcoma. La presencia de metástasis a otros sitios distintos del pulmón (hueso, cerebro) es más evidente. La falla para resecar la totalidad de las metástasis, sea porque el paciente no es candidato a cirugía o porque se dejó enfermedad residual, es otra. La invasión a la pleura parietal o el tejido blando del tórax aumenta el riesgo de recaída local. El tiempo de duplicación de las metástasis es uno más, que es aún peor si es corto durante el tratamiento con quimioterapia, pues implica enfermedad resistente. La aparición de una sola metástasis después de un año de haber suspendido la quimioterapia es de menor riesgo y viceversa con lo contrario.[19] La localización central de las metástasis ha sido también descrita como un factor de pronóstico adverso.[20] Algo interesante ocurre con el número de metástasis. Se ha propuesto que tener más de tres, cuatro o cinco nódulos constituye un factor adverso. El autor de este capítulo y su equipo de trabajo no han negado la cirugía a pacientes con más de cinco nódulos, y han llegado a resecar más de 60 nódulos (de ambos pulmones) en un paciente; sin embargo, en un estudio aún no publicado se indica que el punto de corte es de cinco nódulos. Esta situación encaja en lo que se ha visto en otras enfermedades neoplásicas, que se ha denominado "oligometástasis" u "oligorrecurrencia", dependiendo de si está o no controlado el tumor primario. Se ha propuesto que los pacientes que desarrollan esta condición, con unos cuantos nódulos, tienen mejores posibilidades de supervivencia a largo plazo si además de la quimioterapia sistémica se alcanza el control local de las metástasis. En el caso del osteosarcoma esto se logra con la metastasectomía con la técnica ya descrita, y complementado con la quimioterapia descrita en el capítulo respectivo.

RESULTADOS

En el *MD Anderson Cancer Center* se reporta una supervivencia a cinco años de 12% tras resección agresiva, mientras que los pacientes en quienes no se resecaron las metástasis tuvieron una supervivencia de 2.6%.[21] La experiencia del *St. Jude Children's Research Hospital* arroja cifras de 44.5% en osteosarcoma metastásico sólo a pulmón, con mejor pronóstico en aquellos que tuvie-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ron enfermedad en un solo pulmón, menos de tres nódulos y remisión quirúrgica.[22] El Instituto Rizzoli reporta una supervivencia global de 37% a cinco años, pero los que tuvieron metástasis en el momento del diagnóstico alcanzaron sólo 9%, mientras que los que desarrollaron las metástasis posteriormente alcanzaron 37%.[15]

Otras opciones para los pacientes con metástasis pulmonares de alto riesgo

Se ha propuesto la resección de metástasis seguida de administración intraoperatoria de quimioterapia en altas dosis con perfusión pulmonar aislada, pero aún no se ha realizado ningún ensayo clínico que valide su uso en niños.

Se ha propuesto también el uso de quimioterapia inhalada (cisplatino) como una alternativa con menor toxicidad que la sistémica, pero esto también permanece en investigación.[23]

Finalmente, se puede considerar una opción de paliación que es la administración por vía intravenosa de radio, el cual se deposita en las metástasis y detiene temporalmente su progresión.

REFERENCIAS

1. **Bruland OS, Hoifodt H, Saeter G:** Hematogenous micrometastasis in osteosarcoma patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11:4666–4673.
2. **Hunter KW, Crawford NPS, Alsarraj J:** Mechanisms of metastasis. *Breast Cancer Res* 2008;10(Suppl 1):S2–S11.
3. **Gilmore AP:** Anoikis. *Cell Death Diff* 2005;12:1473–1477.
4. **Strauss SJ, Ng T, Mendoza NA *et al.:*** Understanding micrometastatic disease and anoikis resistance in Ewing family of tumors and osteosarcoma. *Oncologist* 2010;15:627–635.
5. **Zetter BR:** Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med* 1998;49:407–424.
6. **Persano L, Crescenzi M, Indraccolo S:** Antiangiogenic gene therapy for cancer: current status and future prospects. *Mol Aspects Med* 2007;28:87–114.
7. **Link M, Gebhardt M, Meyers PA:** Osteosarcoma. En: Pizzo PA, Poplack DG (eds.): *Principles & practice of pediatric oncology.* 4ª ed. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
8. **Bentzen SM:** Prognostic factor studies in oncology: osteosarcoma as a clinical example. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:513–518.
9. **Bielack SS, Kempf Bielack B, Delling G *et al.:*** Prognostic factors in high–grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1 702 patients treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776–790.
10. **McCarville MB, Kaste SC, Cain AM *et al.:*** Prognostic factors and imaging patterns of recurrent pulmonary nodules after thoracotomy in children with osteosarcoma. *Cancer* 2001;91(6):1170–1176.
11. **Picci P, Vanel D, Briccoli A *et al.:*** Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. *Ann Oncology* 2001;12:1601–1604.
12. **Kayton M, Huvos A, Casher J *et al.:*** Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;41(1):200–206.
13. **Karplus G, McCarville MB, Smeltzer MP *et al.:*** Should contralateral exploratory thoracotomy be advocated for children with osteosarcoma and early unilateral pulmonary metastases? *J Pediatr Surg* 2009;44(4):665–671.
14. **Kandioler D, Kromer E, Tuchler H *et al.:*** Long–term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998;65:909–912.
15. **Briccoli A, Rocca A, Salone M *et al.:*** High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long–term results in 323 patients combining surgery and chemotherapy, 1985–2005. *Surg Oncol* 2010;19(4):193–199.
16. **Castagnetti M, Delarue A, Gentet JC:** Optimizing the surgical management of lung nodules in children with osteosarcoma. Thoracoscopy for biopsies, thoracotomy for resections. *Surg Endosc* 2004;18:1668–1671.
17. **Fernández PI, Daw NC, McCarville B *et al.:*** Patients with osteosarcoma with a single pulmonary nodule on computed tomography: a single–institution experience. *J Pediatr Surg* 2012;47(6):1250–1254.
18. **Prida L, Fernández PI, Uffman J *et al.:*** Thoracoscopic resection of computed tomography–localized lung nodules in children. *J Pediatr Surg* 2013;48(4):750–756.
19. **Bacci G, Rocca M, Salone M *et al.:*** High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J Surg Oncol* 2008;98(6):415–420.
20. **Letourneau PA, Xiao L, Harting MT *et al.:*** Location of pulmonary metastasis in pediatric osteosarcoma is predictive of outcome. *J Pediatr Surg* 2011;46(7):1333–1337.
21. **Harting MT, Blakely ML, Jaffe N *et al.:*** Long–term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;41(1):194–199.
22. **Daw NC, Billups CA, Rodríguez GC *et al.:*** Metastatic osteosarcoma. Results of two consecutive trials at St. Jude Children's Research Hospital. *Cancer* 2006;106(2):403–412.
23. **Chou AJ, Gupta R, Bell MD *et al.:*** Inhaled lipid cisplatin (ILC) in the treatment of patients with relapsed/progressive osteosarcoma metastatic to the lung. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(4):580–586.

Capítulo 11

Tratamiento del osteosarcoma no metastásico

Carlos Alberto Leal Cavazos, Araceli Castellanos Toledo

INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo maligno más común en pediatría.[1] La biología de este tumor obliga a pensar que desde el diagnóstico las metástasis pulmonares están presentes en la mayoría de los pacientes, aunque no haya evidencia de las mismas en los estudios de imagen.

Anteriormente el único tratamiento que se ofrecía era la cirugía radical. Después de unos años y mucho esfuerzo se aceptó que la quimioterapia mejora la supervivencia de estos pacientes. El uso de quimioterapia neoadyuvante también abrió camino a la cirugía de salvamento de extremidades.

Desde el inicio de la era de la quimioterapia hasta hoy se ha alcanzado una meseta en la supervivencia de 70%. Esto ha obligado a buscar nuevas terapias que puedan mejorar la supervivencia de estos pacientes.

FUNDAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO

En el momento del diagnóstico sólo se evidencia enfermedad metastásica en alrededor de 15% de los casos; sin embargo, el comportamiento biológico del OS es consistente con el hecho de que en el momento del diagnóstico hay micrometástasis pulmonares entre 80 y 90% de los pacientes. Éstas no son detectadas por métodos de radiología simple ni por tomografía computarizada de alta resolución. Este concepto se basa en estudios realizados en pacientes tratados exclusivamente mediante amputación, en quienes no se demostró la presencia de metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico, y en que entre 80 y 90% de los casos desarrollaron metástasis pulmonares dentro de los primeros 6 a 12 meses posteriores a la cirugía radical.[2] Estos estudios llevaron a que la enfermedad se considerara sistémica desde el diagnóstico y a la búsqueda de tratamiento efectivo para la erradicación de la enfermedad metastásica y el logro de la curación (figura 11–1).

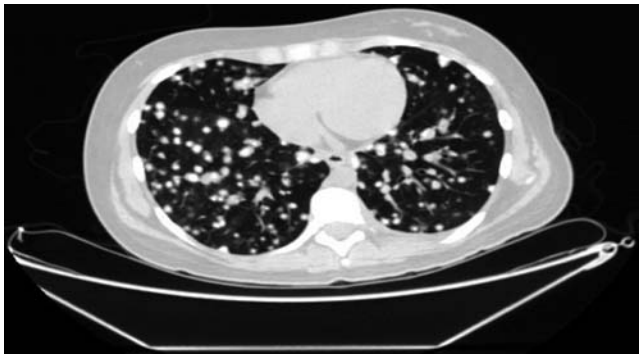


Figura 11–1. Tomografía de tórax de un paciente con osteosarcoma en la cual se evidencian múltiples metástasis pulmonares.

El uso de quimioterapia que intentaba mejorar la supervivencia en los pacientes con OS y estaba dirigida a la enfermedad metastásica (visible o no) se inició en la década de 1960; el primer agente utilizado fue la L–fenilalanina, por parte de Sutow;[3] posteriormente se inició el

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

uso de las altas dosis de metotrexato (ADMTX) con rescate con ácido folínico (antes conocido como factor citrovoro).

La quimioterapia para tratamiento del OS no fue aceptada tan fácilmente y se dio de manera gradual y progresiva gracias a múltiples esfuerzos realizados. Los primeros estudios en los cuales se demostró el beneficio de la quimioterapia fueron refutados por un estudio posterior, realizado en la Clínica Mayo, en el que no se observó diferencia en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a cinco años en pacientes tratados con amputación *vs.* pacientes con ADMTX y vincristina adyuvantes, ambos con una SLE a cinco años de 40%.[4] Fue hasta 1986 cuando se publicaron los resultados del *Multi–Institutional Osteosarcoma Study* (MIOS), un estudio prospectivo y controlado que demostró una mejor SLE para pacientes tratados con quimioterapia adyuvante (65 *vs.* 20%).[5] Dos décadas y múltiples estudios fueron necesarios para lograr una aceptación internacional de la quimioterapia en OS. Así surgió la era de la quimioterapia para tratar esta neoplasia. A lo largo de las décadas posteriores se han utilizado diversos fármacos solos o combinados. Los primeros en demostrar su efectividad fueron las ADMTX, la adriamicina (ADR) y el cisplatino (CDDP);[6] posteriormente la ifosfamida (IFOS) y el etopósido (VP–16).[7]

Más tarde surgió la idea del uso neoadyuvante o preoperatorio de la quimioterapia, con el objetivo de aumentar las posibilidades de realizar cirugía de salvamento de extremidad, ya que esto daba tiempo para la construcción de la prótesis, además de la supuesta ventaja de no retrasar el tratamiento de la enfermedad metastásica no visible. Fue Rosen, en el *Memorial Sloan–Kettering Cancer Center,* quien introdujo este concepto para tratar el OS.[8] Esto no sólo facilitó la preservación de extremidades, sino que también dio la oportunidad de valorar *in vivo* la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante a través de la evaluación de grados de respuesta histológica. Después se demostró la utilidad de esta evaluación por grados de respuesta histológica como un factor pronóstico determinante en presencia de OS, en el que el porcentaje de necrosis demostró ser un factor con una relación directamente proporcional a la supervivencia del paciente (cuadro 11–1).[9]

Se ha visto que al intensificar la quimioterapia preoperatoria se incrementan las posibilidades de producir una respuesta histológica favorable, aunque esta respuesta pierde su valor como factor pronóstico.[10] De igual manera, en pacientes con mala respuesta histológica no se ha podido demostrar que al realizar un cambio de esquema de tratamiento en la fase adyuvante se produzca un beneficio reflejado en la supervivencia del paciente.[11]

Gracias al trabajo de Rosen[8] la mayoría de los protocolos están basados en el uso de quimioterapia neoadyuvante, seguida de la cirugía del tumor primario y la quimioterapia adyuvante. Un estudio del *Pediatric Oncology Group* demostró que no hay diferencia en el pronóstico si se brinda quimioterapia neoadyuvante o no.[12]

La mayoría de los grupos han demostrado una relación entre la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante y el riesgo de recaída a distancia,[13] mientras que algunos también encontraron relación con el riesgo de recaída local.[14] El Instituto Rizzoli, en Bologna, Italia, demostró que agregar ifosfamida al esquema de tres fármacos (MAP: MTX, ADR, CDDP) mejoró la respuesta histológica, pero no hubo cambios en la supervivencia.[15] En su estudio 80931 el Intergrupo Europeo de Osteosarcoma (EOI) dio de manera aleatorizada de dos a tres cursos de quimioterapia neoadyuvante, observando un aumento del número de buenos respondedores en el grupo que recibió tres cursos (50 *vs.* 36%), pero no se apreció una diferencia en la supervivencia.[16]

Esto indica que la respuesta histológica buena o mala no debe de ser conceptualizada como un fenómeno de "todo o nada", sino entenderse como un efecto gradual que no se debe ver de forma independiente de los fármacos utilizados ni de la duración de la quimioterapia preoperatoria.

Se ha utilizado el cisplatino intraarterial con la intención de mejorar la respuesta local, pero las evidencias de los estudios señalan que no hay diferencia en la res-

Cuadro 11–1. Se muestran los diferentes porcentajes de supervivencia alcanzados por los principales grupos de tratamiento en osteosarcoma

Grupo	Tratamiento	SV no M	SV con M	Referencia
POG–8651	M, A, P, BCD	61%		*J Clin Oncol* 2003;21(8):1574–1580
COSS	M, A, P		29%	*J Clin Oncol* 2003;21(10):2011–2018
SSG/ISG	M, A, P, I	87%		*J Chemother* 2002;14(2):198–206
IOR	M, A	60%	35%	*Med Wier Rozwoj* 2000;4:91–96
EOI	M, A, P, I	53%		*Oncol Rep* 2007;(2):339–346

SV no M: supervivencia sin metástasis; SV con M: supervivencia con metástasis; IOR: Instituto Ortopédico Rizzoli; M: metotrexato; A: adriamicina; P: platino; I: ifosfamida; B: bleomicina; C: ciclofosfamida; D: dactinomicina.

puesta cuando se comparan el cisplatino intraarterial *vs.* el intravenoso.[17]

El grupo cooperativo que incorpora los países de habla alemana (COSS) ha realizado estudios desde 1977. En el estudio COSS–82 se intentó evitar la toxicidad ocasionada por el cisplatino, por lo que se decidió administrarlo solo en los pacientes con mala respuesta histológica; el resultado indicó una disminución de la supervivencia, concluyendo que no es posible omitir el uso inicial del cisplatino junto con adriamicina.[1]

El EOI se basó en estudios que no mostraron diferencia entre el uso de dos o tres fármacos (MAP) y utilizó un esquema basado en cisplatino y adriamicina durante seis ciclos como tratamiento estándar.[18] La intensificación del tratamiento administrando ciclos cada dos semanas no mejoró la supervivencia.[16] Por ello el incremento o la intensidad de las dosis de los agentes utilizados puede no ofrecer ventaja sobre las dosis convencionales. Es importante mencionar en este mismo contexto que el uso de altas dosis de quimioterapia y rescate con progenitores hematopoyéticos en pacientes con OS en recaída no ha aportado beneficios significativos.[19]

Actualmente existen dudas importantes por resolver acerca del tratamiento del OS, por lo que hubo una coalición de los principales grupos cooperativos dedicados al OS (COG, EOI, SSG y COSS) con el objetivo de realizar un estudio multinacional prospectivo, controlado y aleatorizado, llamado EURAMOS–1, que intentó resolver las siguientes preguntas: ¿es posible mejorar la supervivencia de los pacientes con OS mediante alteración de la quimioterapia adyuvante dependiendo de la respuesta histológica? y ¿el uso de interferón mejora la supervivencia en los buenos respondedores? Actualmente este estudio está cerrado y se están analizando los datos. En este estudio clínico todos los pacientes recibieron la misma quimioterapia neoadyuvante (MAP); con base en la respuesta histológica se dividieron en buenos y malos respondedores. En los buenos respondedores un subgrupo continúa recibiendo MAP y otro recibe MAP e interferón alfa pegilado como mantenimiento. Los malos respondedores también se dividieron en dos subgrupos, uno sigue con el esquema MAP y el otro recibe MAP con ifosfamida y etopósido (MAPIE).[20] Recientemente se presentaron algunos resultados preliminares en la reunión anual (2013) de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés). Se presentaron sólo datos de los pacientes clasificados como buenos respondedores; de 1 034 pacientes con buena respuesta histológica 715 aceptaron ser aleatorizados (MAP *vs.* MAP más interferón). Entre los pacientes que aceptaron la aleatorización se encontró una SLE de 77% a los tres años con MAP más interferón *vs.* 74% en quienes sólo recibieron MAP. Estos son resultados preliminares que no apoyan el uso de interferón en OS. Los resultados finales de este estudio multinacional se esperan para después de 2014 o 2015. Hasta ese momento se tendrá evidencia de si la modificación de la quimioterapia en base a la respuesta histológica es de beneficio o no.[21]

Aunque la quimioterapia ha mejorado drásticamente la supervivencia de los pacientes con OS, la mayoría de los estudios contemporáneos reportan resultados similares, sugiriendo que se ha alcanzado una meseta en la supervivencia de estos pacientes de aproximadamente 70%. Esta meseta se ha logrado con el uso de la quimioterapia convencional, por lo que se han buscado otras estrategias de tratamiento. La que recientemente ha demostrado su beneficio consiste en el uso del derivado del bacilo de Calmette–Guérin (BCG), llamado muramil tripéptido (MTP–PE), basado en inmunorregulación, que particularmente actúa como promotor de la respuesta inmunitaria en contra de la enfermedad pulmonar metastásica. Se administra en forma adyuvante junto con quimioterapia y ha demostrado un aumento significativo en las cifras de supervivencia global.[22]

Hay otros estudios que demuestran un papel importante del uso de agentes biológicos en el tratamiento del OS, como el del Instituto Karolinska, en el cual se empleó interferón alfa de manera adyuvante sin quimioterapia a pacientes con osteosarcoma, con resultados favorables.[23]

Hasta ahora los resultados con MTP–PE han sido los únicos que han demostrado a través de inmunorregulación su beneficio en el contexto de un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado.[22]

Existen diversos regímenes que han mostrado respuestas clínicas en estudios fase 2 para enfermedad recurrente y refractaria, como la combinación de las altas dosis de ifosfamida[23] o ciclofosfamida[24] con etopósido, o ciclofosfamida y topotecan,[25] y gemcitabina y docetaxel.[26] También se ha utilizado la quimioterapia metronómica con algo de éxito en un número muy limitado de pacientes,[27] por lo que su uso merece seguir siendo investigado.

La búsqueda por mejorar la supervivencia mediante terapia inhalada surgió con la intención de hacer llegar algún agente de manera más directa al sitio que representa el mayor obstáculo para lograr la cura en los pacientes con OS. Con este fundamento se ha utilizado el factor estimulante de colonias de granulocitos (G–CSF) o de granulocitos–monocitos (GM–CSF) de manera inhalada y ha favorecido una respuesta inmunitaria en contra de las células del OS. Sin embargo, en un estudio del

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Children's Oncology Group (COG) se investigó el uso del GM–CSF en pacientes en la primera recaída pulmonar, con la administración previa a la resección de las lesiones pulmonares y como terapia de mantenimiento, pero los resultados no fueron favorables, ya que no se logró detectar algún efecto inmunoestimulante en las metástasis, además de que tampoco se logró modificar la supervivencia de estos pacientes.[28]

Recientemente el COG realizó un estudio en el que se investigó la administración por vía inhalada de una formulación lipídica del CDDP en 19 pacientes con enfermedad metastásica. Aunque el objetivo principal no fue la valoración de la respuesta al tratamiento, se encontraron respuestas clínicas favorables (enfermedad estable, respuestas parciales y completas); las mejores respuestas se observaron en pacientes con lesiones menores de 2 cm de diámetro. La formulación fue bien tolerada en términos de toxicidad y la exposición sistémica del CDDP fue mínima. Considerando estos resultados, la terapia inhalada con esta formulación de CDDP tiene el potencial de ser un tratamiento efectivo en el OS, sobre todo en el contexto de atacar la enfermedad microscópica.[29]

Algunas terapias blanco ya han sido evaluadas. El uso de sorafenib, un inhibidor de tirosincinasa, fue evaluado en Italia en 35 pacientes con OS recurrente o irresecable como tratamiento de segunda o tercera línea. Se encontró una supervivencia libre de progresión de 46% a los cuatro meses; en seis pacientes (17%) la respuesta parcial o enfermedad estable se extendió más de seis meses.[30]

En otro estudio reciente, realizado por el COG, a 96 pacientes con enfermedad metastásica primaria se les dio tratamiento con quimioterapia (MAPIE), mientras que en aquellos con sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) mediante inmunohistoquímica se agregó tratamiento con trastuzumab (anticuerpo contra el HER2). Se encontró HER2 positivo en 41 casos. No se encontró diferencia alguna en los dos grupos, mostrando ambos a 30 meses una supervivencia libre de progresión de 32% y una supervivencia global de 50%.[31]

El ridaforolimus es un inhibidor de mTOR que en estudios fases I y II ha mostrado efectividad clínica en algunos tumores sólidos, incluidos los sarcomas.[32] Recientemente fueron publicados los resultados de un estudio fase III aleatorizado y doble ciego en el que se incluyeron 711 pacientes con diversos sarcomas (incluyendo OS), enfermedad metastásica y tratamiento previo con quimioterapia. Se administró ridaforolimus en dosis de 40 mg vía oral o placebo una vez al día durante cinco días cada semana. Se encontró una diferencia muy pequeña pero estadísticamente significativa en ambos grupos, con una supervivencia libre de progresión de 34% a los seis meses, en quienes recibieron ridaforolimus *vs.* 23% en el grupo control ($p < 0.001$). Sin embargo, esto no implicó una diferencia significativa en la supervivencia global.[33]

Las terapias blanco dirigidas a la función osteoclástica y la matriz osteoide pueden representar buenas oportunidades y ofrecer ventajas en el tratamiento del OS. Las células del OS son de linaje osteoblástico y pueden inducir los osteoclastos. La osteoprotegerina, el inhibidor Src, los bifosfonatos y el activador del receptor del factor nuclear κB (RANKL) pueden controlar la actividad osteoclástica.

El denosumab es un inhibidor del RANKL que ha mostrado efectividad en contra del tumor de células gigantes y el tumor de los osteoclastos. El COG investigará su uso en el tratamiento del OS.[34]

Otro blanco potencial que merece mayor investigación es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Se sabe que la angiogénesis es un factor fundamental tanto para el crecimiento local del tumor como para la progresión del mismo y el desarrollo de metástasis, lo cual se valora mediante la medición de la expresión del VEGF en las células tumorales. Existen estudios que han demostrado que la expresión del VEGF tiene valor como marcador de mal pronóstico y riesgo de metástasis.[35]

En un estudio retrospectivo realizado en Italia con 16 pacientes con OS localizado, quienes recibieron el mismo esquema de quimioterapia neoadyuvante que incluía MAP, se valoró la expresión del VEGF y su correlación con la densidad microvascular CD31 positiva. Se estudiaron tanto la biopsia como la pieza quirúrgica para obtener una valoración pretratamiento y después de la quimioterapia neoadyuvante. Se encontró que los casos cuyos especímenes mostraron sobreexpresión del VEGF inducida por la quimioterapia tuvieron un peor pronóstico para recaída local y a distancia.[36] Así, la terapia antiangiogénica mediante la inhibición del VEGF merece seguir siendo evaluada para el tratamiento del OS.

CONCLUSIONES

Queda claro que con el uso de quimioterapia convencional en el tratamiento del OS no metastásico no se ha logrado mejorar la supervivencia desde hace varias décadas. Las nuevas terapias merecen seguir siendo

exploradas e incluso las combinaciones de ellas, pues debido a la complejidad genómica del OS son múltiples los mecanismos que participan en la supervivencia celular.

REFERENCIAS

1. **Ottaviani G, Jaffe N:** The epidemiology of osteosarcoma. En: Jaffe N, Bruland O, Bielack S (eds.): *Pediatric and adolescent osteosarcoma.* Nueva York, Springer, 2009:3–11.
2. **Friedman M, Carter SK:** The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol* 1972;45:482–510.
3. **Sullivan MP, Sutow WW, Taylor G:** L–phenylalanine mustard as treatment for metastatic osteogenic sarcoma in children. *J Pediatr* 1963;63:227–237.
4. **Taylor WF, Ivins JC, Prichard DJ *et al.:*** Trends and variability in survival among patients with osteosarcoma: a 7–year update. *Mayo Clin Proc* 1985;60(2):91–104.
5. **Link MP, Goorin AM, Miser A *et al.:*** The effect of adjuvant chemotherapy on relapse–free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;4:353–362.
6. **Jaffe N, Frei E III, Traggis D, Bishop Y:** Adjuvant methotrexate treatment and citrovorum factor in osteogenic sarcoma. *N Engl J Med* 1974;291:994–997.
7. **Harris MB, Cantor AB, Goorin AM *et al.:*** Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease *versus* patients previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:87–92.
8. **Rosen G, Marcove RC, Caparros B *et al.:*** Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979;37:1–11.
9. **Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB *et al.:*** Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:76–84.
10. **Meyers PA, Gorlick R, Heller G *et al.:*** Intensifications of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan–Kettering (T12) protocol. *J Clin Oncol* 1998;16:2452–2458.
11. **Winkler K, Beron, Delling G *et al.:*** Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized trial (COSS–82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988;6:329–337.
12. **Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M *et al.:*** Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG–8651. *J Clin Oncol* 2003;21:1574–1580.
13. **Bielack S, Kemp Bielack B, Delling G *et al.:*** Prognostic factors in high–grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1 702 patients treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2002 20:776–790.
14. **Bielack S, Kemp Bielack B:** Osteosarcoma: relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence. *J Clin Oncol* 1996;14:683– 684.
15. **Bacci G, Briccoli A, Ferrari S *et al.:*** Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long–term results of the Rizzoli's 4th protocol. *Eur J Cancer* 2001;37:2030–2039.
16. **Lewis IK, Nooij MA, Whelan J *et al.:*** Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Nat Cancer Inst* 2007;99:112–128.
17. **Bacci G, Ferrari S, Forni C *et al.:*** The effect of intraarterial *versus* intravenous cisplatin in the neoadjuvant treatment of osteosarcoma of the limbs: the experience of the Rizzoli Institute. *Chir Organ Mov* 1996;81:369–382.
18. **Souhami RL, Craft AW, van der Eijken JW *et al.:*** Randomized trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997;350:910–917.
19. **Sauerbrey A, Bielack S, Kemp Bielack B *et al.:*** High–dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) as a salvage therapy for relapsed osteosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:933–937.
20. **Marina N, Bielack S, Whelan J, Smeland S, Krailo M *et al.:*** International collaboration is feasible in trials for rare conditions: the EURAMOS experience. En: Jaffe N, Bruland O, Bielack S (eds.): Pediatric and adolescent osteosarcoma. New York, Springer, 2009:339–349.
21. **Bielack, Stephan:** First results of EURAMOS–1 [en línea]. Junio 2013. Disponible en: http://www.ctu.mrc.ac.uk/euramos/.
22. **Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD *et al.:*** Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival–a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633–638.
23. **Goorin AM, Harris MB, Bernstein M *et al.:*** Phase II/III trial of etoposide and high–dose ifosfamide in newly diagnosed metastasis osteosarcoma: a Pediatric Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2002;20:426–433.
24. **Berger M, Grignani G, Ferrari S, Biasin E *et al.:*** Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high risk osteosarcoma patients. *Cancer* 2009;115; 2980–2987.
25. **Saylors RL 3rd, Stine KC, Sullivan J *et al.:*** Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:3463–3469.
26. **Navid F, Willert JR, McCarville MB *et al.:*** Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 2008; 113:419–425.
27. **André N, Abed S, Orbach D *et al.:*** Pilot study of a pediatric metronomic 4–drug regimen. *Oncotarget* 2011;2:960–965.
28. **Arndt CA, Koshkina NV, Inwards CY *et al.:*** Inhaled granulocyte–macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma: effects on disease–free survival and immunomodulation. A report from the Chil-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dren's Oncology Group. *Clin Cancer Res* 2010;16:4024–4030.

29. **Chou AJ, Gupta R, Bell MD *et al.:*** Inhaled lipid cisplatin in the treatment of patients with relapsed/progressive osteosarcoma metastatic to the lung. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:580–586.
30. **Grignani G, Palmerini E, Dileo P *et al.:*** A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 2012;23:508–516.
31. **Ebb D, Meyers P, Grier H *et al.:*** Phase II trial of trastuzumab in combination with cytotoxic chemotherapy for treatment of metastatic osteosarcoma with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2545–2551.
32. **Chawla SP, Staddon AP, Baker LH *et al.:*** Phase II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus in patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2012;30:78–84.
33. **Demetri GD, Chawla SP, Ray Coquard I *et al.:*** Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor radaforolimus *versus* placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013. Publicación en línea previa a la publicación impresa.
34. **Gorlick R, Janeway K, Lessnick S *et al.:*** Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: bone tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1009–1015.
35. **Bajpai J, Sharma M, Sreenivas V *et al.:*** VEGF expression as a prognostic marker in osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1035–1039.
36. **Rossi B, Giovanni S, Giulio M *et al.:*** Neoadjuvant multidrug chemotherapy including high–dose methotrexate modifies VEGF expression in osteosarcoma: an immunohistochemical analysis. *BMC Muskuloskelet Disord* 2010;16:11–34.

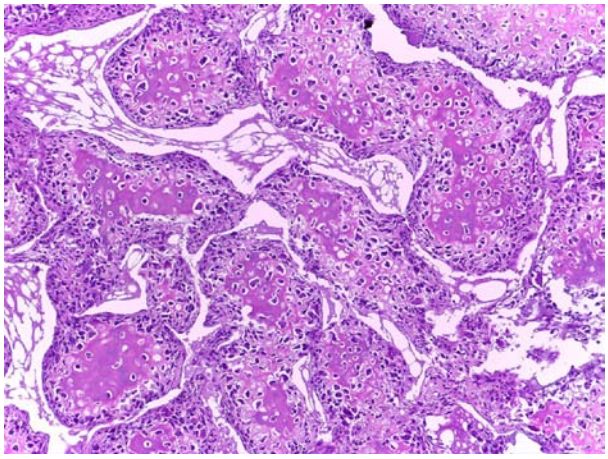


Figura 3-1. Osteosarcoma osteoblástico. Neoplasia lobulada pleomórfica con depósito de osteoide. Hematoxilina y eosina, 10 X.

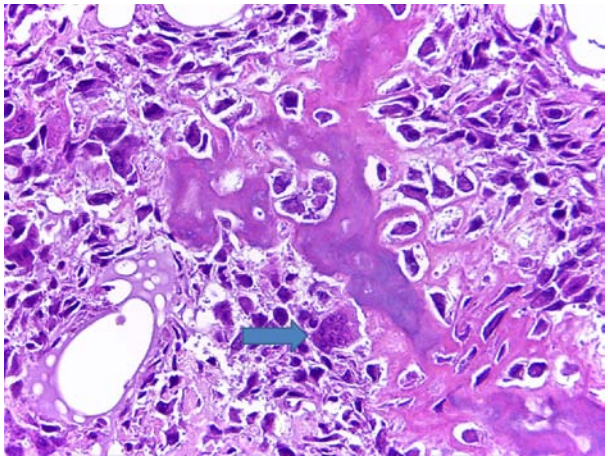


Figura 3-2. Osteosarcoma osteoblástico. Además de la neoplasia pleomórfica, nótense los osteoclastos de apariencia benigna (flechas). Hematoxilina y eosina, 25 X.

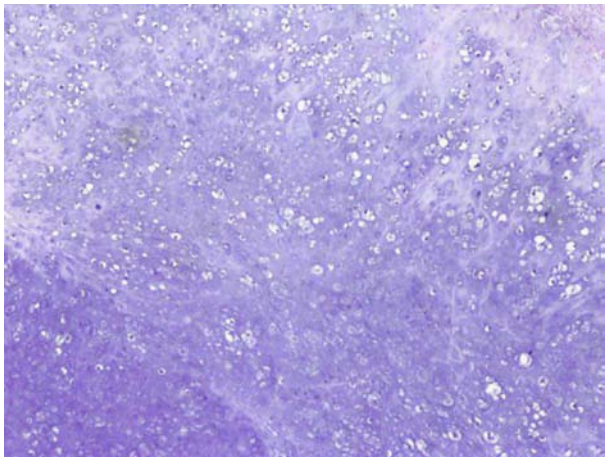


Figura 3-3. Porción condroblástica de un osteosarcoma. Este campo es indistinguible de un condrosarcoma. Hematoxilina y eosina, 10 X.

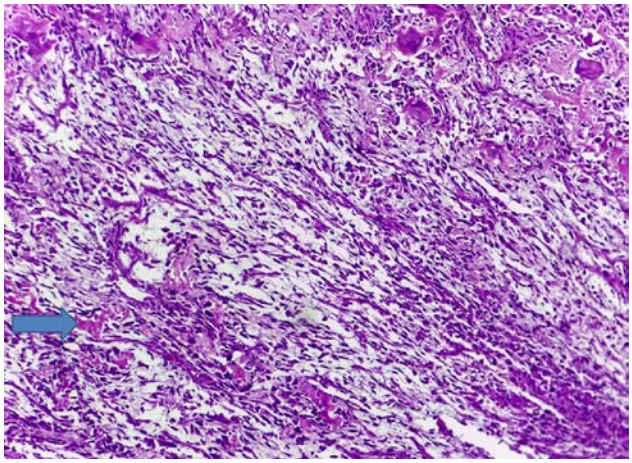


Figura 3-4. Osteosarcoma fibroblástico. La flecha señala el material osteoide entre las células neoplásicas fusiformes. Hematoxilina y eosina, 10 X.

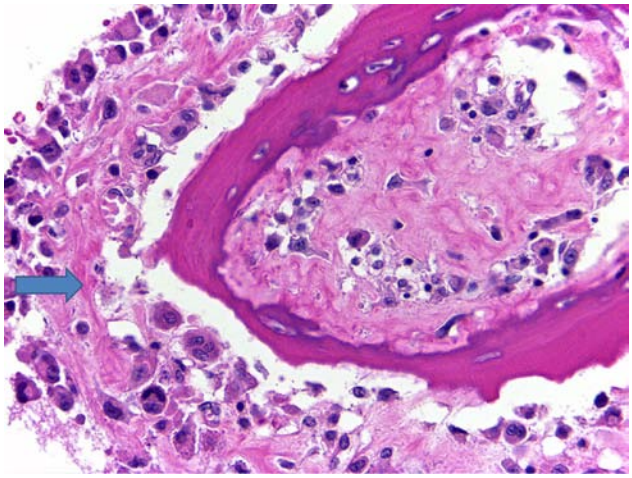


Figura 3-5. Osteoide producido por células malignas (flecha). La espícula ósea central corresponde a hueso normal. Hematoxilina y eosina, 40 X.

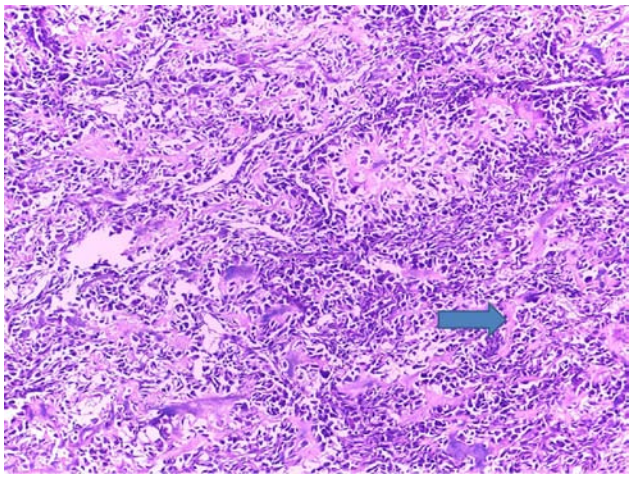


Figura 3-6. Patrón en encaje del material osteoide (flecha); este material eosinófilo fino se dispone en todo el campo. Hematoxilina y eosina, 10 X.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

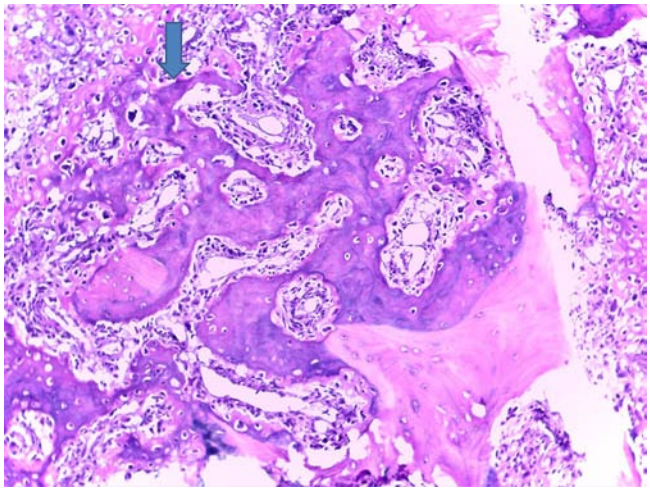


Figura 3-7. Espículas de osteosarcoma (flecha) entre trabéculas óseas preexistentes. Hematoxilina y eosina, 10 X.

Figura 3-8. Tibia cortada longitudinalmente en un paciente con osteosarcoma telangiectásico. Es llamativo el aspecto quístico hemorrágico (flecha) y la ruptura de la cortical.

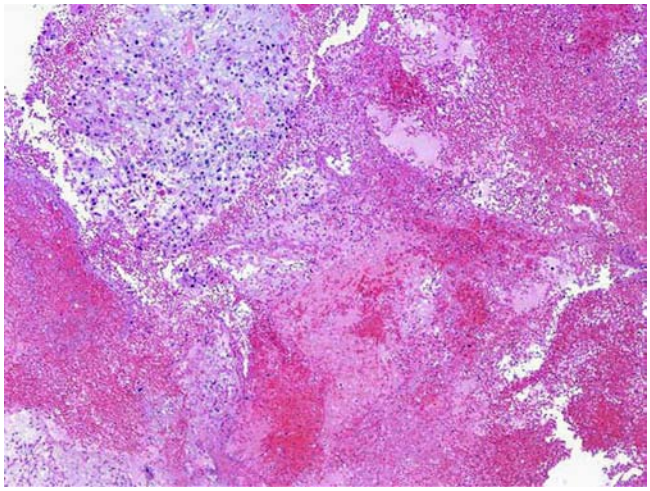


Figura 3-9. Osteosarcoma telangiectásico. Abundante material hemático con grupos de células malignas. Hematoxilina y eosina, 10 X.

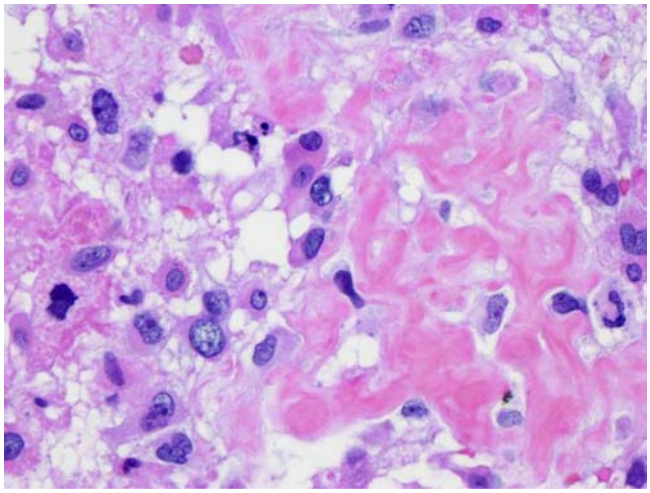


Figura 3-10. Osteosarcoma telangiectásico. Acercamiento de zonas de células malignas produciendo osteoide. Hematoxilina y eosina, 40 X.

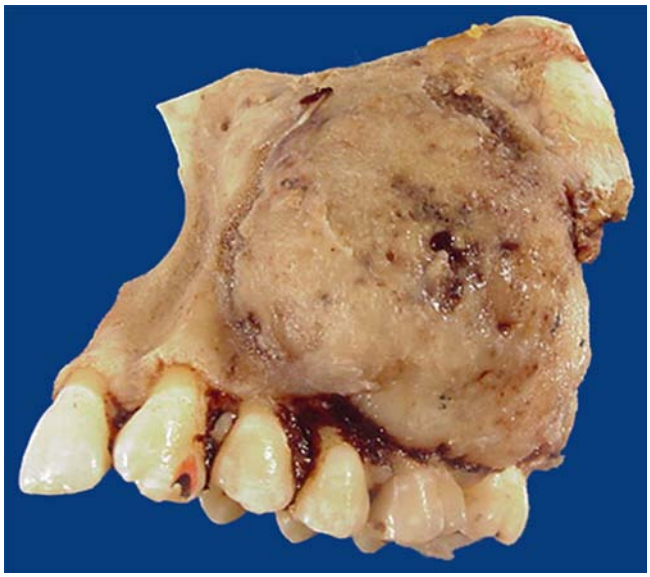


Figura 3-11. Aspecto macroscópico nodular de un osteosarcoma de maxilar.

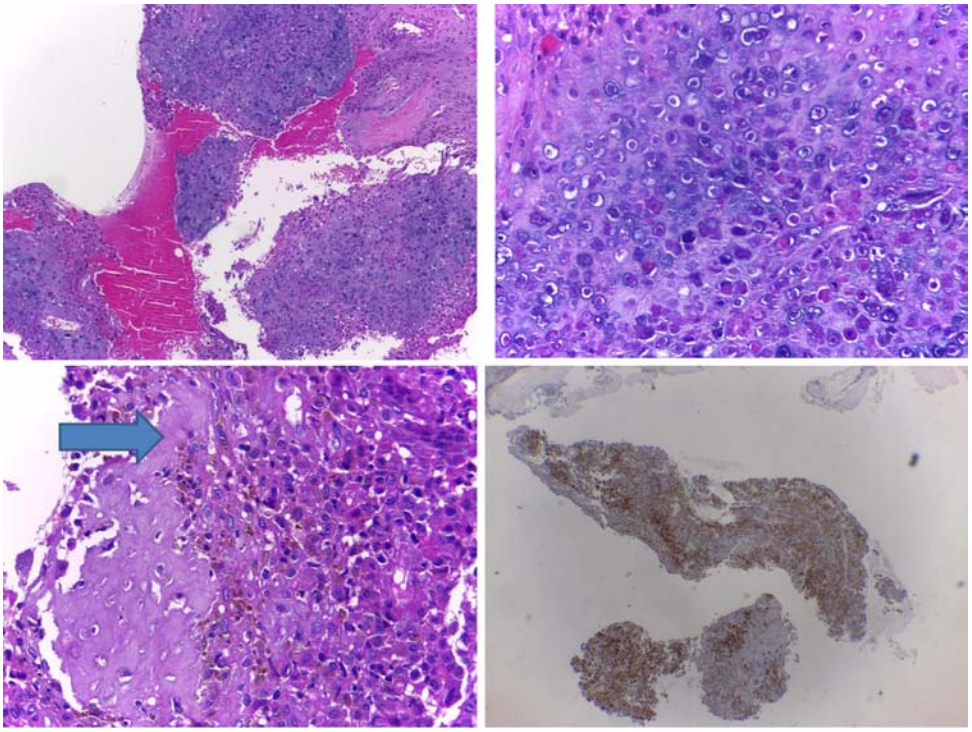


Figura 3-12. Cuatro campos de condroblastoma en un tumor confundido con osteosarcoma; la flecha demuestra material que simula osteoide. La correlación radiológica en retrospectiva y la proteína S100 fueron cruciales para llegar al diagnóstico correcto. Hematoxilina y eosina, 10 X, 40 X, 40 X. Inmunohistoquímica, 10 X.

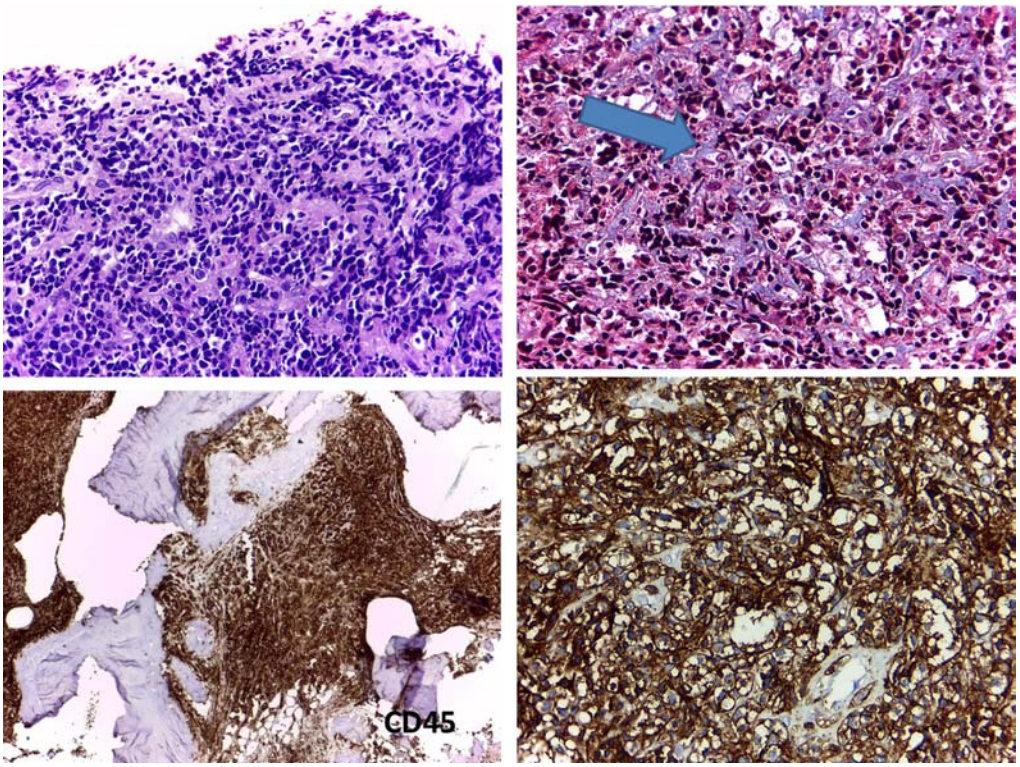


Figura 3-13. Cuatro campos de un linfoma primario óseo confundido con osteosarcoma de células pequeñas. La flecha muestra material similar a osteoide teñido con tricrómico en el contexto de neoplasia de células pequeñas. La inmunohistoquímica para CD45 y CD3 fue contundente para acuñar el diagnóstico de linfoma primario con inmunofenotipo T. Hematoxilina y eosina, 10 X; tricrómico de Masson, 10 X; inmunohistoquímica, 10 X.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

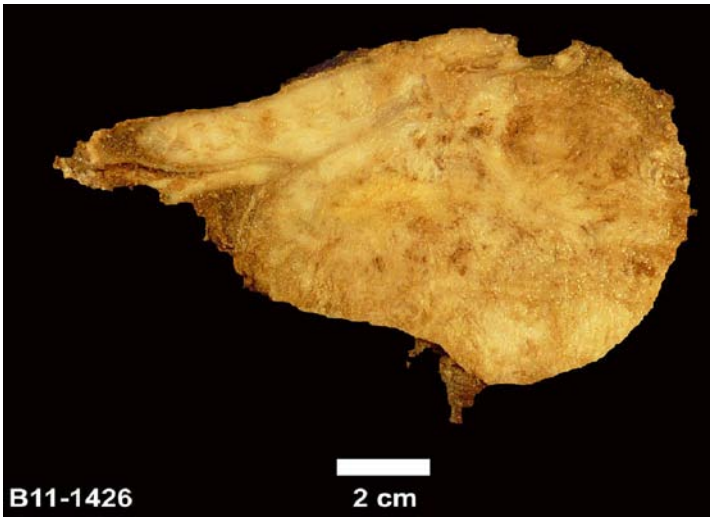


Figura 3-14. Osteosarcoma intramedular de bajo grado en hueso iliaco. El aspecto es nodular heterogéneo con áreas blancas nacaradas.

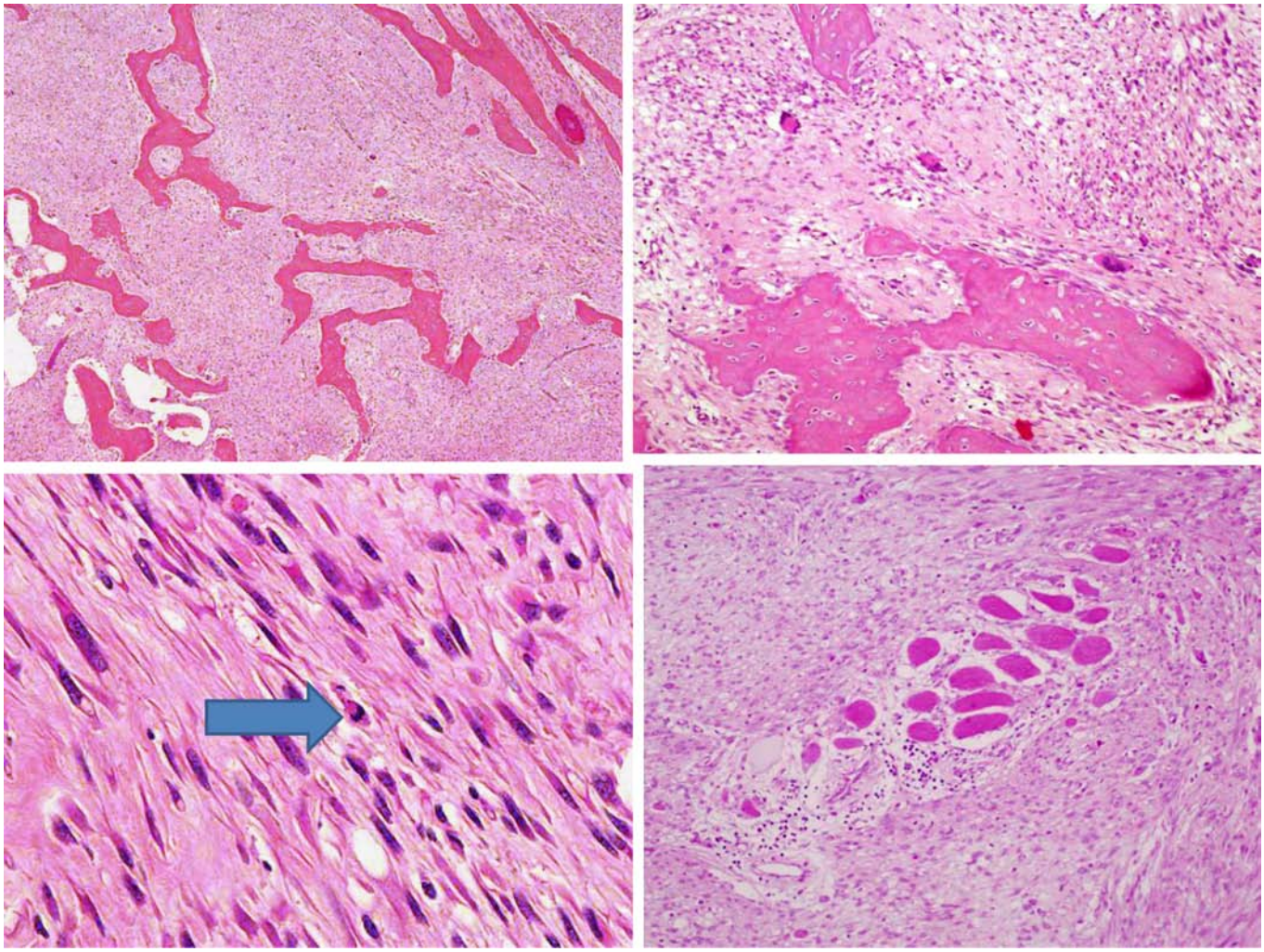


Figura 3-15. Cuatro campos microscópicos de osteosarcoma intramedular de bajo grado. Espículas óseas irregulares con infiltración de neoplasia fusiforme con presencia de mitosis (flecha) y fibras musculares inmersas. Hematoxilina y eosina, 10 X y 40 X.

Figura 4-15. ***A.*** Reconstrucción coronal de alta resolución en un niño de 13 años de edad con osteosarcoma clásico con lesiones metastásicas osteoblásticas con una densidad de 135 UH, visibles en ambos lóbulos inferiores, dimensiones desde 6 hasta 13 mm y morfología irregular. ***B.*** Reconstrucción volumétrica tridimensional con galería de metástasis pulmonar con volumen de 5.9 cm^3.

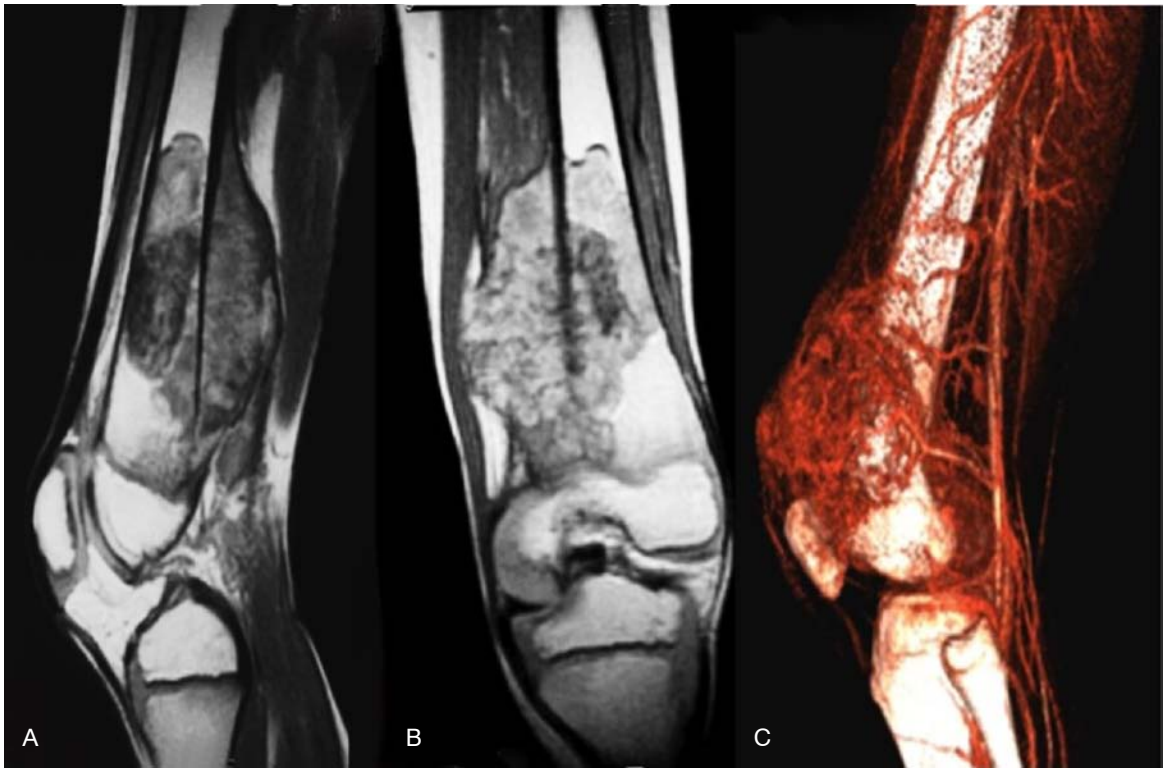


Figura 4-18. Resonancia magnética sagital y coronal T1 más gadolinio de un niño de 12 años de edad con osteosarcoma clásico. ***A*** y ***B.*** El tumor rompió la cortical y ocasiona reacción osteoblástica, formación de masa extraósea con bordes irregulares y mínimo componente de tejidos blandos, con infiltración a los músculos gastrocnemio y vasto medial; no hay compromiso de la articulación de la rodilla. La infiltración de la médula ósea incluye sólo el tercio distal femoral. ***C.*** Reconstrucción volumétrica por angiotomografía de la lesión.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

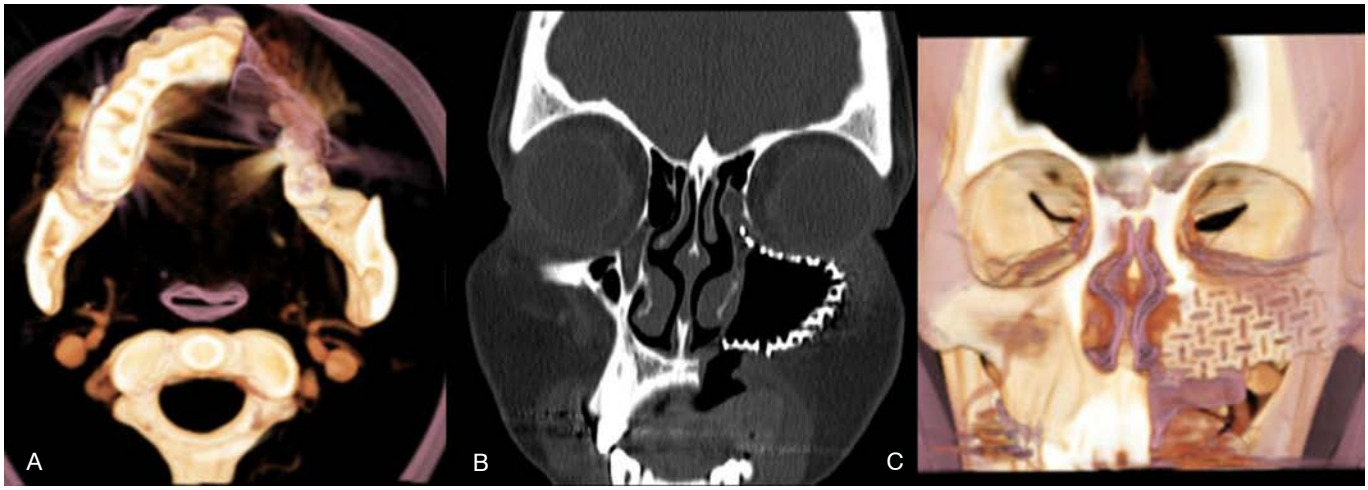


Figura 4-25. Tomografía coronal, reconstrucción curva en fase simple, de una paciente de 17 años de edad con osteosarcoma maxilar. ***A*** y ***B.*** Se observa gran destrucción ósea del maxilar superior; la lesión se extiende al piso orbitario y por el infundíbulo comunica a la cavidad nasal, destruyendo los cornetes medio y superior. ***C.*** El patrón es osteolítico, con múltiples fragmentos óseos en el interior del tumor. Los molares y los premolares han perdido su relación con el alveolo dentario. Ésta es una localización poco frecuente del osteosarcoma; el diagnóstico diferencial incluye ameloblastoma y cementoma.

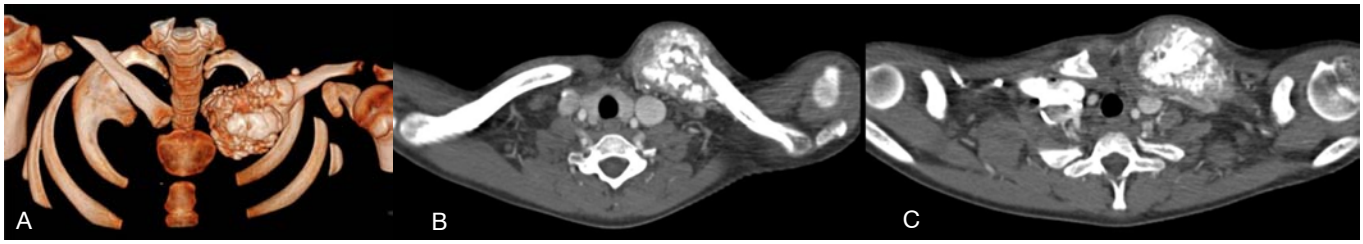


Figura 4-26. Niña de 13 años de edad con osteosarcoma de clavícula izquierda. ***A.*** Reconstrucción volumétrica tridimensional en la que se observa una gran vascularidad y la lesión expansiva del tercio proximal. ***B*** y ***C.*** Imágenes axiales de tomografía computarizada con lesión mixta expansiva, osteolítica, de tipo permeativo, con matriz de tipo óseo, que desplaza en sentido radial a los tejidos blandos del tercio proximal de la clavícula izquierda.

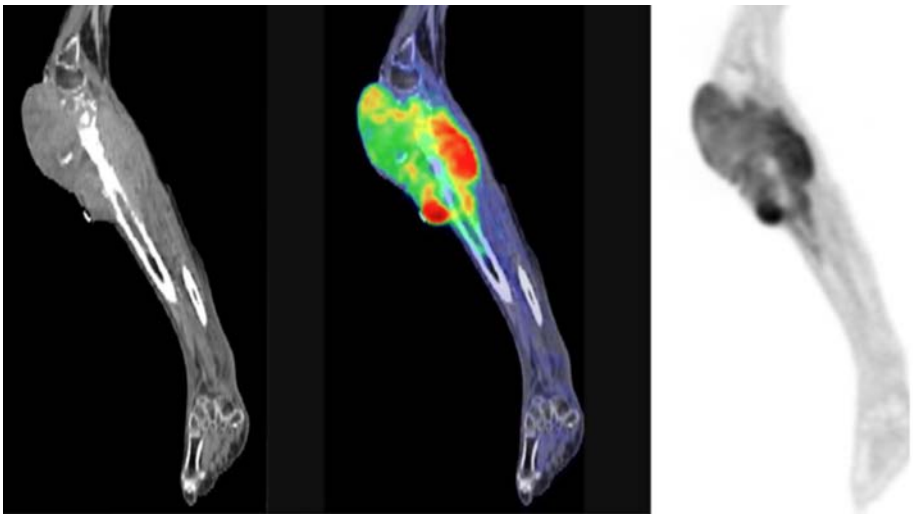


Figura 4-29. Reconstrucción sagital de tomografía computarizada, imagen de fusión PET/TC y PET MIP de la expresión de ^{18}F-FDG en un tumor hipermetabólico en su tercio inferior y posterior (flechas), con $SUV_{máx}$ de ocho unidades; el tercio anterior y superior del tumor tiene una captación menor, con SUV_{max} de dos unidades. La médula ósea tibial tiene densidades positivas de 13 UH y SUV_{max} de 3.8. Estos datos se relacionan con infiltración tumoral.

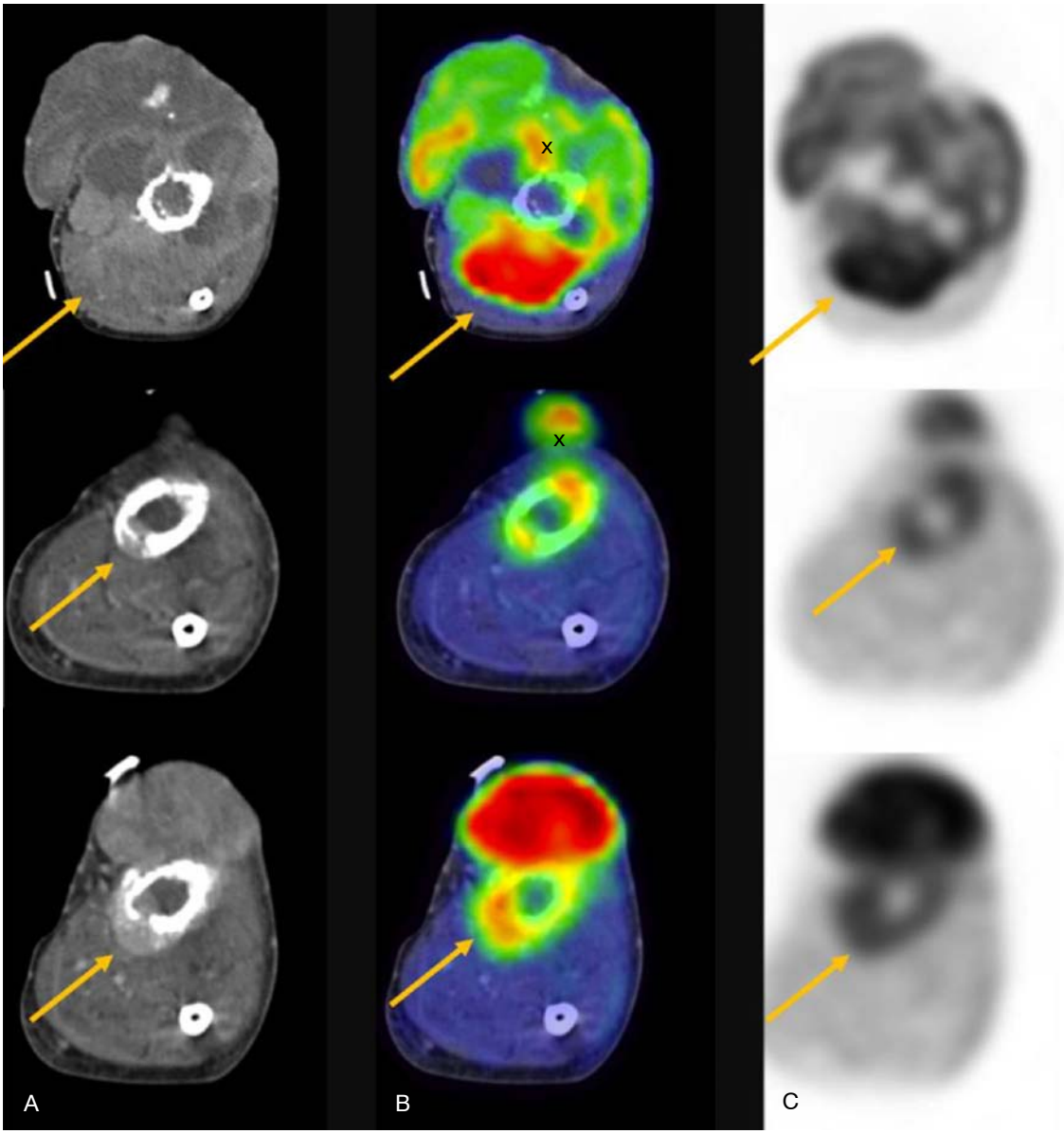


Figura 4-30. ***A.*** Imágenes de sección axial de tomografía computarizada en fase contrastada. ***B.*** Fusión de PET/TC. ***C.*** Imágenes de PET con máxima intensidad de proyección. En la lesión tumoral el patrón de captación es mixto; las zonas marcadas con X corresponden a tumor metabólicamente activo; las áreas hipometabólicas se correlacionan con tejido desvitalizado (flecha).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

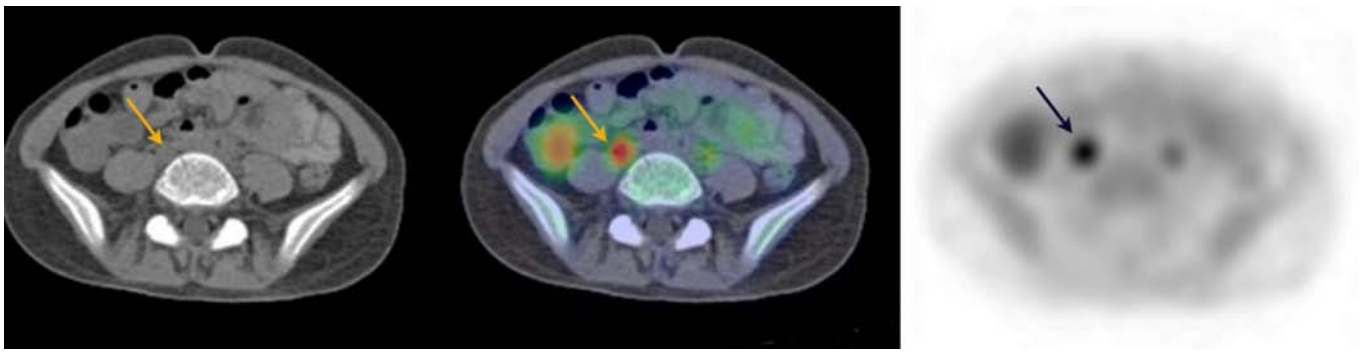


Figura 4-31. Corte transversal de tomografía computarizada. Se observa el ganglio iliaco derecho de 6 mm, redondo, con $SUV_{máx}$ de 3.8, por extensión de osteosarcoma osteoblástico.

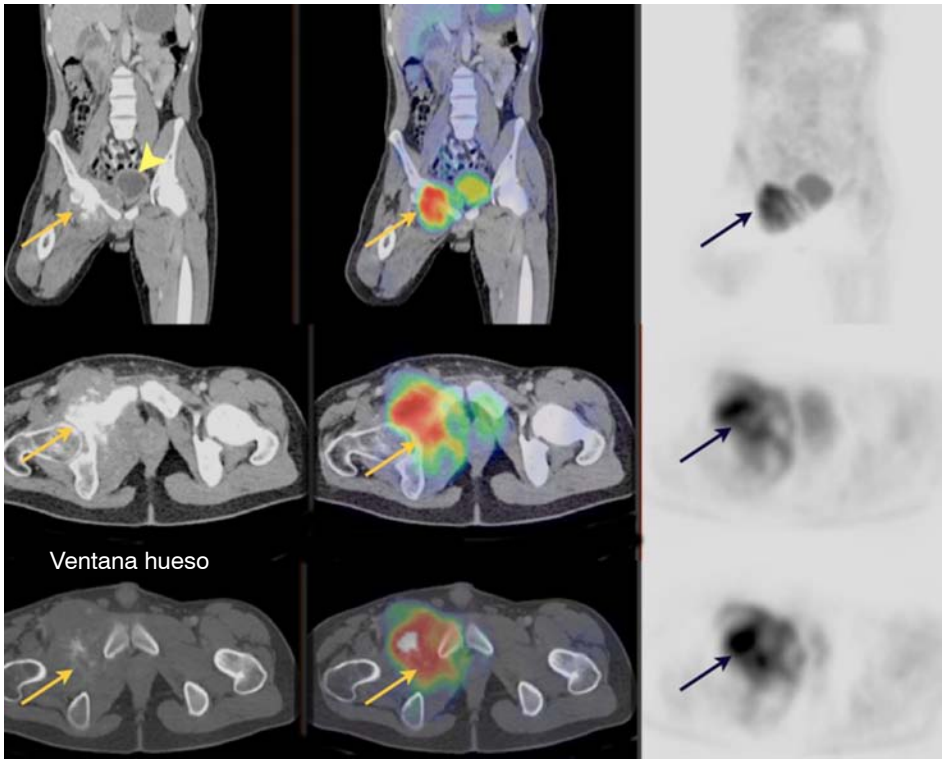


Figura 4-32. Adolescente en recaída posterior a amputación femoral derecha. La lesión neoformativa involucra la rama púbica derecha y los tejidos blandos circundantes. La expresión metabólica del tumor indica $SUV_{máx}$ de 4.2. Se identifica la reacción expansiva con ruptura cortical.

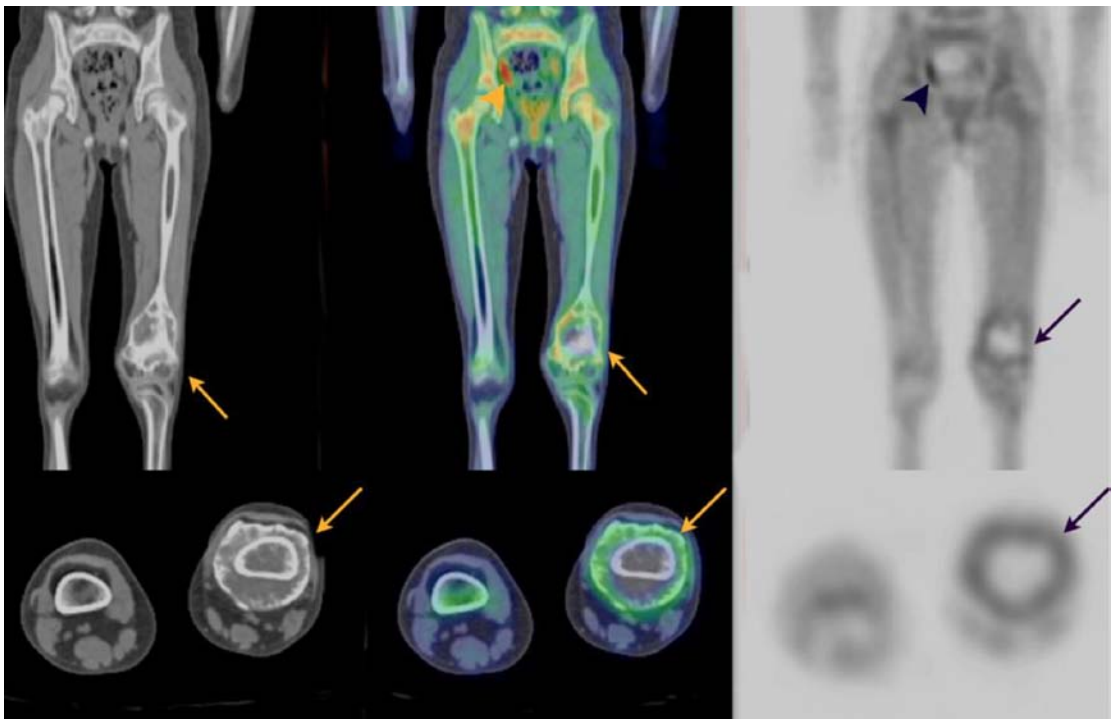


Figura 4-33. Adolescente en quimioterapia, con reorganización cortical y depósito de matriz osteoide por debajo de la cortical femoral izquierda en el tercio distal. Después de la administración de ^{18}F-FDG no se aprecia hipermetabolismo tisular. Se considera que la enfermedad está en remisión.

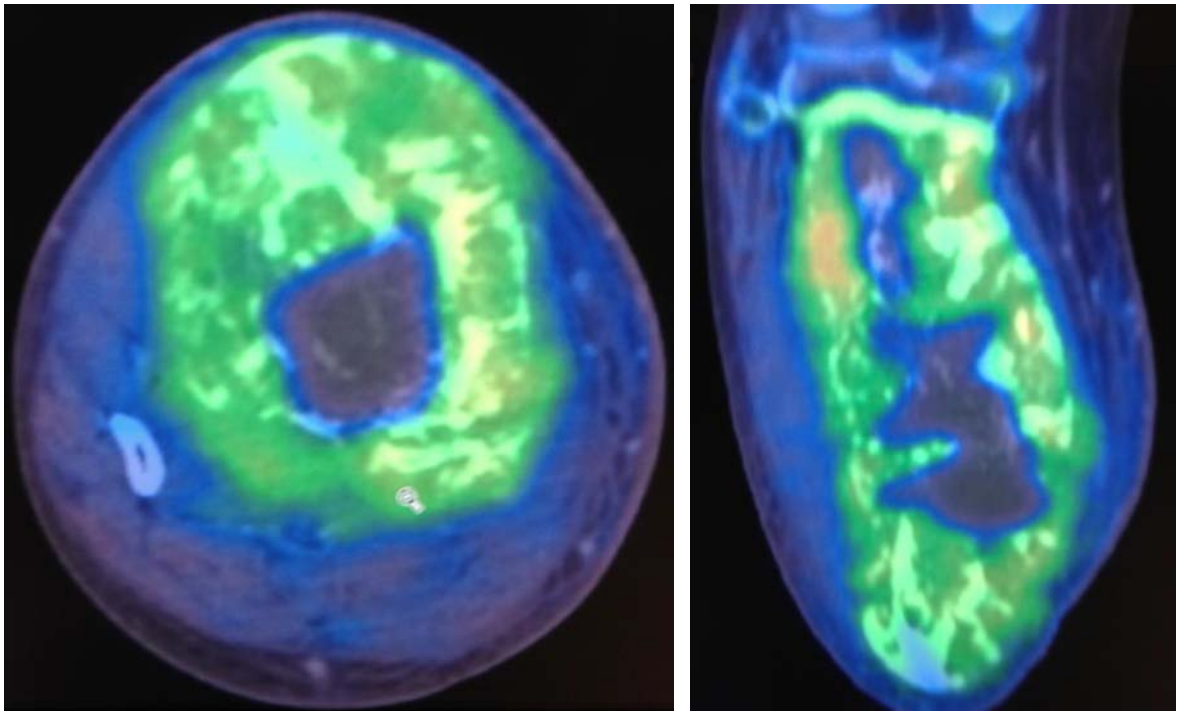


Figura 4-34. Gran actividad celular con hipermetabolismo. El incremento en la captación de ^{18}F-FDG en la reparación osteoblástica no constituye un aumento de la actividad metabólica tumoral, hasta encontrar un equilibrio del proceso reparativo. Es por ello que la mayor utilidad del estudio PET/TC será en el momento del diagnóstico y en la evaluación al finalizar la reparación cortical.

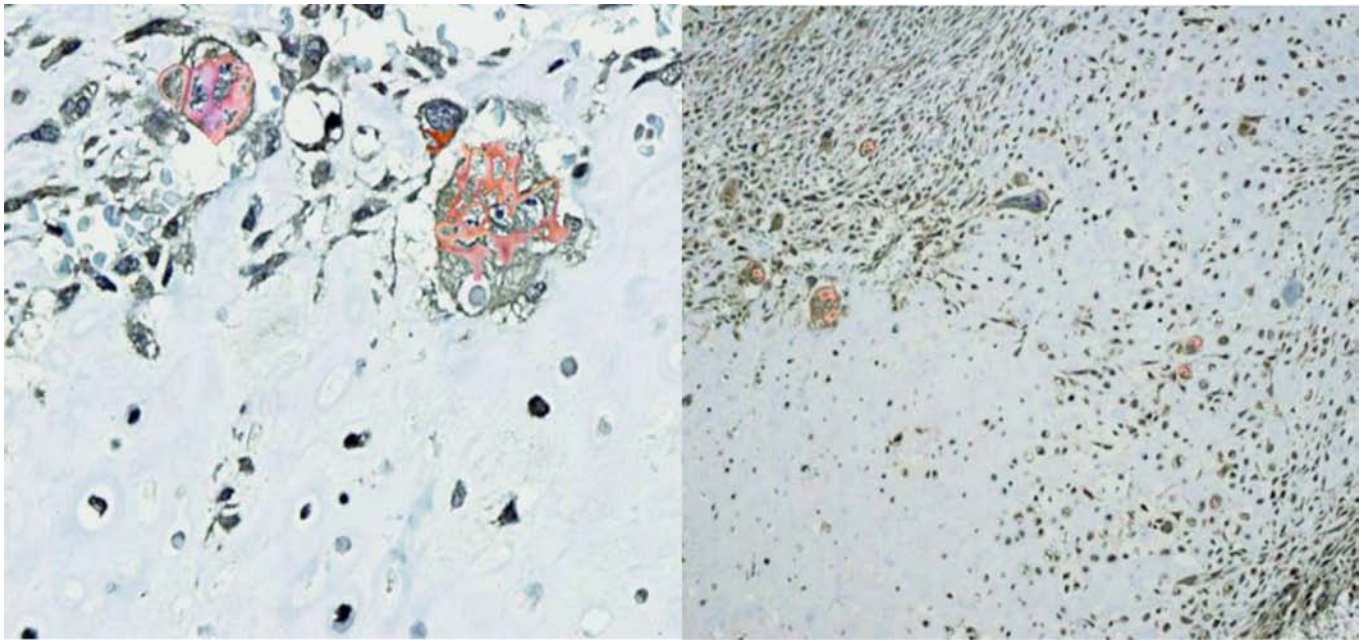


Figura 6-5. Paciente de 13 años de edad con osteosarcoma, que bajo tratamiento con mifamurtida desarrolla un nódulo pulmonar único, el cual fue resecado quirúrgicamente. El análisis anatomopatológico reveló metástasis de osteosarcoma fibroblástico. Las fotografías corresponden a material de ese nódulo marcados con CD 68 (macrófagos) en café y anti-EGFR en rojo. Las células neoplásicas (metástasis de osteosarcoma) tiñen en café también; sin embargo, la morfología y su marcada presencia en un sustrato de esclerosis y calcificación las distinguen perfectamente de los macrófagos marcados con CD 68. EFGR fue usado como un receptor en las células metastásicas de osteosarcoma, bicolor, que una vez dentro del macrófago cambia a rojo. EFGR se realizó en este caso en particular para demostrar que efectivamente las células neoplásicas viables están siendo fagocitadas por macrófagos activados por mifamurtida.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

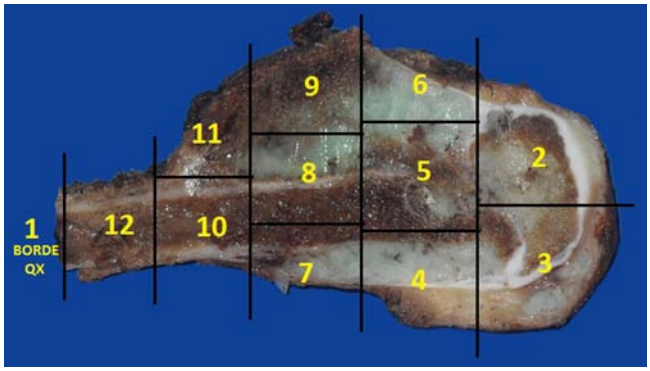


Figura 8-1. Sección longitudinal de un osteosarcoma con el mapeo de las áreas seleccionadas para estudio histológico.

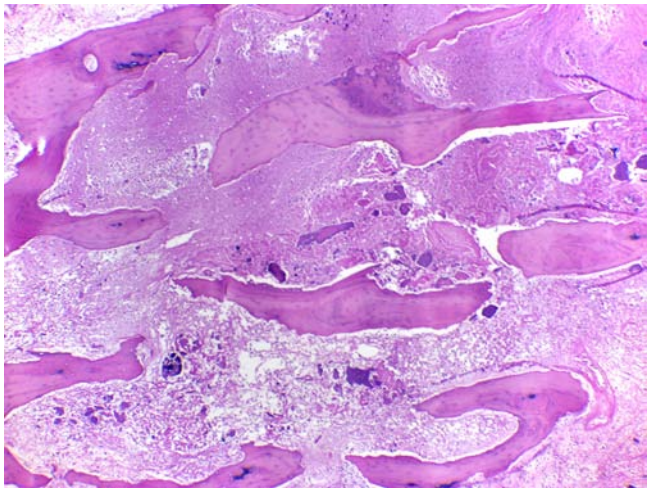


Figura 8-2. Osteosarcoma osteoblástico tratado con zonas de necrosis coagulativa amorfa alternando con espículas de hueso mal conservadas.

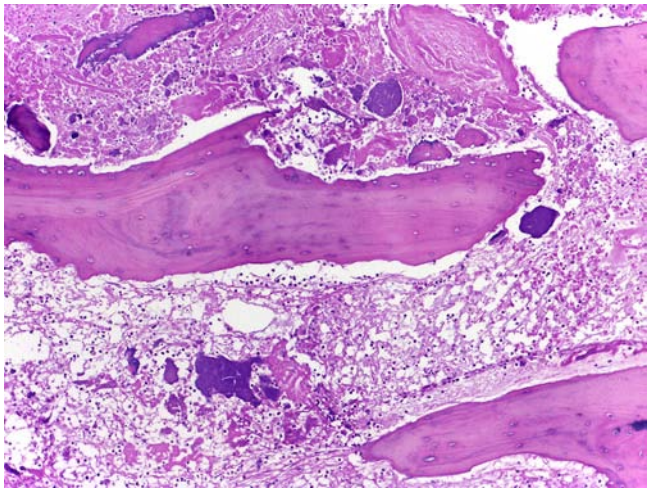


Figura 8-3. Hueso necrótico con bordes irregulares y lagunas vacías o con núcleos picnóticos.

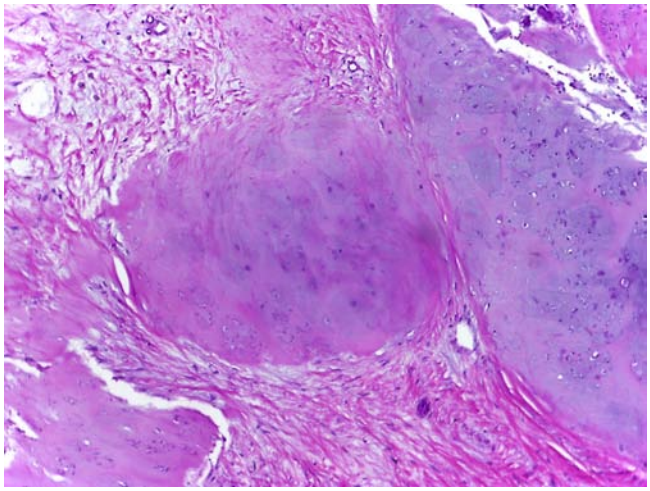


Figura 8-4. Zona de osteosarcoma con zonas de osteoblástico necróticas, condroblástico necrótico y condroblástico de aspecto viable.

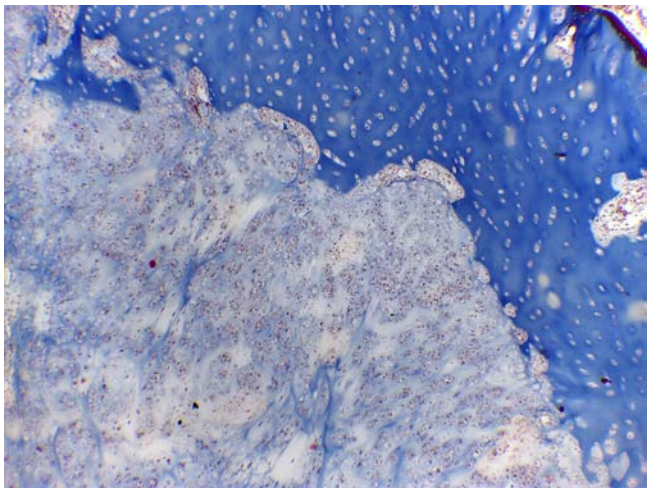


Figura 8-5. Osteosarcoma condroblástico con áreas de tumor viable alternando con cartílago diferenciado de aspecto no tumoral.

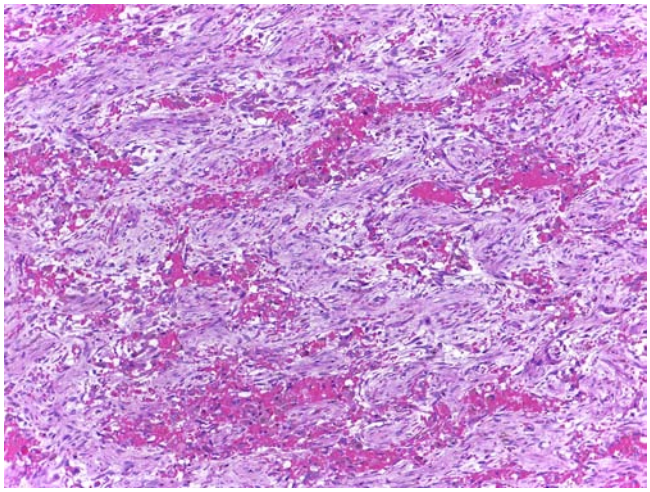


Figura 8-6. Áreas de proliferación vascular de aspecto reparativo con estroma fusocelular no neoplásico.

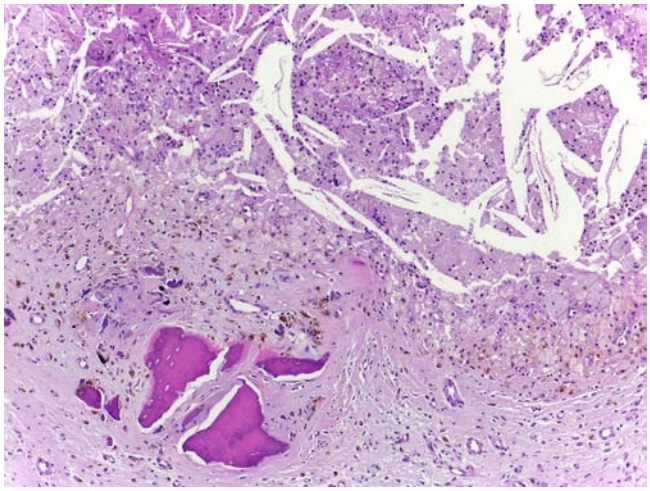


Figura 8-7. Área de necrosis con escasas espículas de hueso con cristales de colesterol.

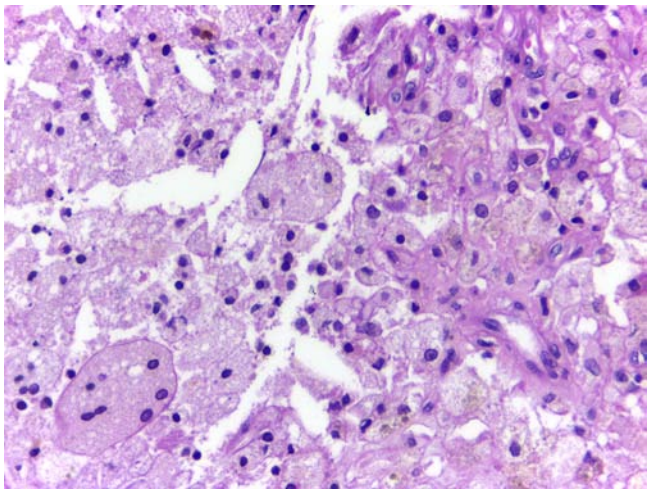


Figura 8-8. Macrófagos espumosos como respuesta tisular a la necrosis.

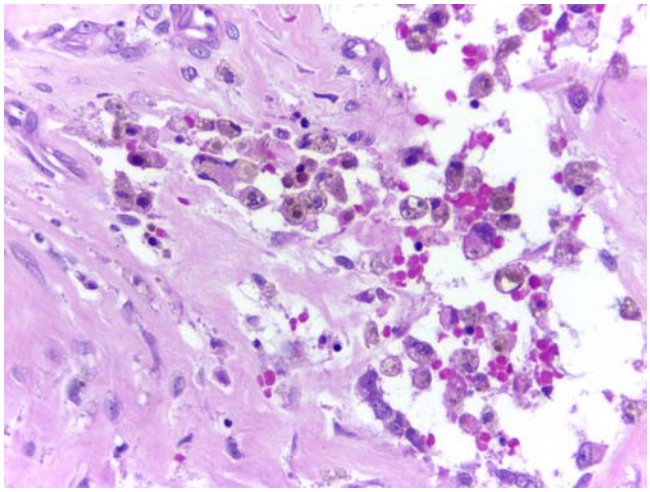


Figura 8-9. Siderófagos con gránulos de hemosiderina de color café, representando una hemorragia antigua.

Figura 9-1. Paciente con osteosarcoma en fémur distal.

Figura 9-3. Resonancia magnética de miembro pélvico donde se aprecia involucro de los diferentes planos musculoaponeuróticos.

Figura 9-4. La biopsia se realiza guiada con ayuda de arco en C, para localizar el tumor.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9-5. El sitio de punción debe ser el mismo sitio en el cual se va a realizar el abordaje final en caso de que el paciente sea candidato para salvamento.

Figura 9-7. Biopsia con aguja de Jamshidi.

Figura 9-8. Biopsia abierta.

Figura 9-10. Colocación de injerto en paciente con salvamento.

Figura 9-11. Integración del colgajo e inicio de quimioterapia en forma temprana.

Figura 9-12. Colocación de autoinjerto de peroné contralateral.

Figura 9-13. Resultado final al mes de cirugía con extremidad funcional.

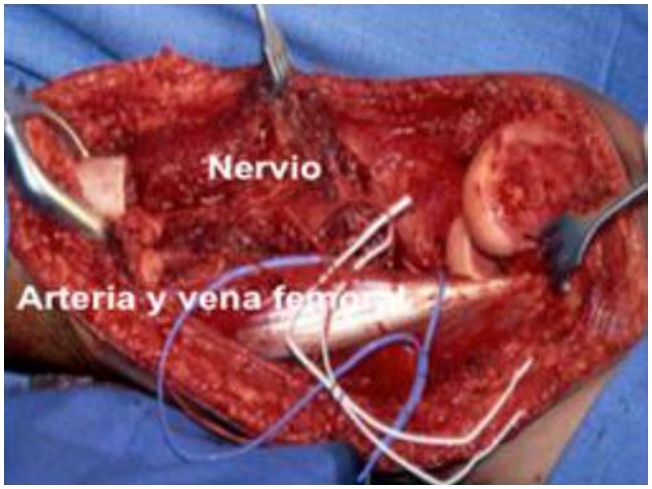


Figura 9-16. Control de paquete neurovascular

Figura 9-14. La biopsia debe ser realizada por el cirujano que efectuará la cirugía definitiva.

Figura 9-17. Pieza quirúrgica.

Figura 9-15. Disección de colgajo anterior y posterior.

Figura 9-18. Plantilla tibial.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9-19. Alineamiento intramedular.

Figura 9-20. Introducción del vástago.

Figura 9-21. Alineamiento en plantilla tibial.

Figura 9-22. Colocación del segmento proximal.

Figura 9-23. Ensamble.

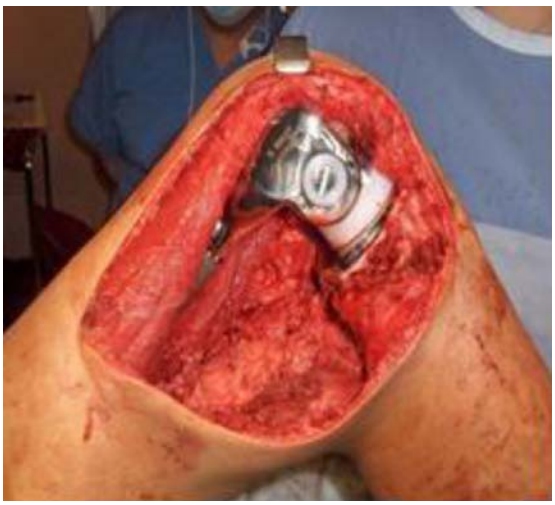


Figura 9-24. Prótesis en flexión.

Figura 9-25. Medición de extremidad en relación a la extremidad contralateral.

Figura 9-27. Reconstrucción del aparato extensor.

Figura 9-28. Cierre y drenaje.

Figura 9-30.

Figura 9-31.

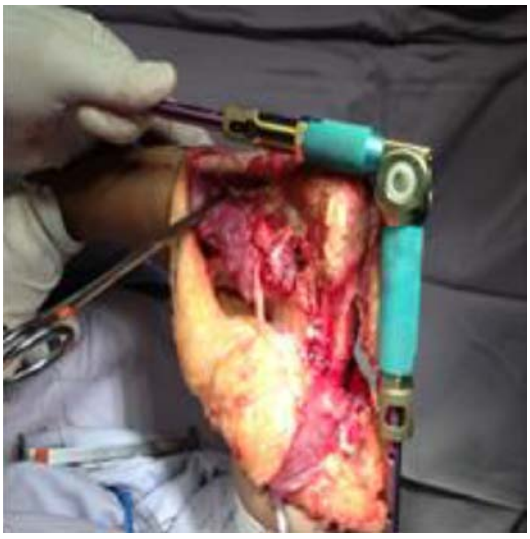


Figura 9-32.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9-33.

Figura 9-35.

Figura 9-34.

Figura 9-36.

Figura 9-37. Hiperventilación a nivel de fémur.

Figura 9-39. Recaída en pacientes con amputación

Figura 9-38. Exposición de la prótesis secundaria al rechazo.

Figura 9-40. Recaída en salvamento.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9-41.

Figura 9-43.

Figura 9-42.

Figura 9-44. Banco de huesos.

Figura 9-45. Rechazo al aloinjerto.

Figura 9-50. Tumoración en columna.

Figura 9-46. Prótesis externa de titanio.

Figura 9-51. Colocación del paciente en decúbito ventral para abordaje posterior de columna.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9-55. Abordaje.

Figura 9-52. Osteosarcoma en L2-L5

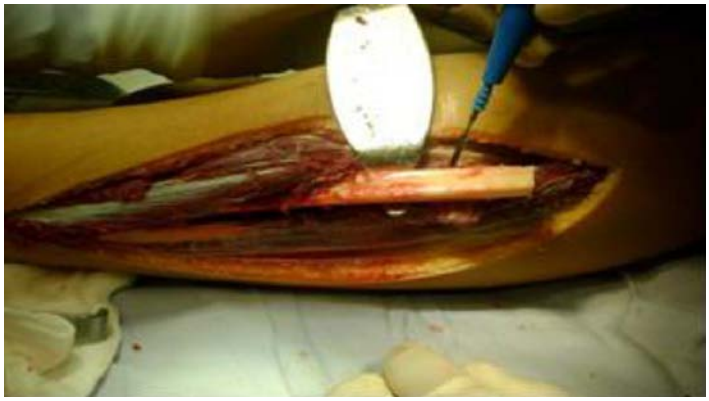


Figura 9-56. Obtención de aloinjerto de peroné contralateral.

Figura 9-53. ***A.*** Crioterapia. ***B.*** Posoperatorio inmediato.

Figura 9-57. Resección de lesión expansiva de pelvis con osteosarcoma.

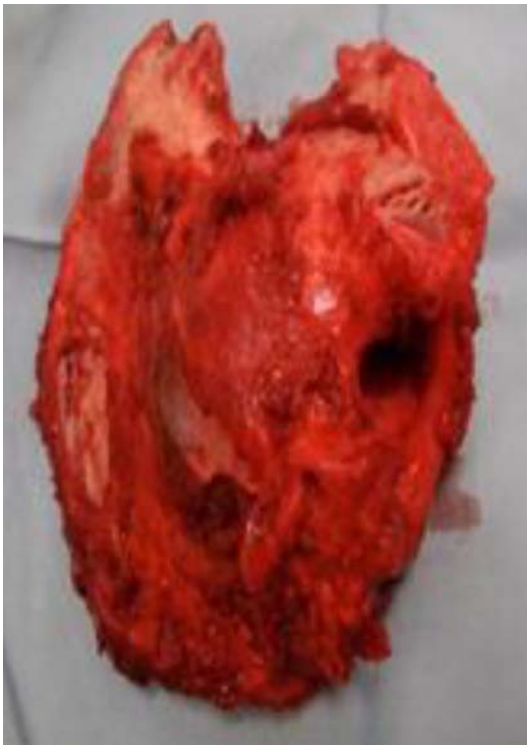


Figura 9-59. Pieza quirúrgica

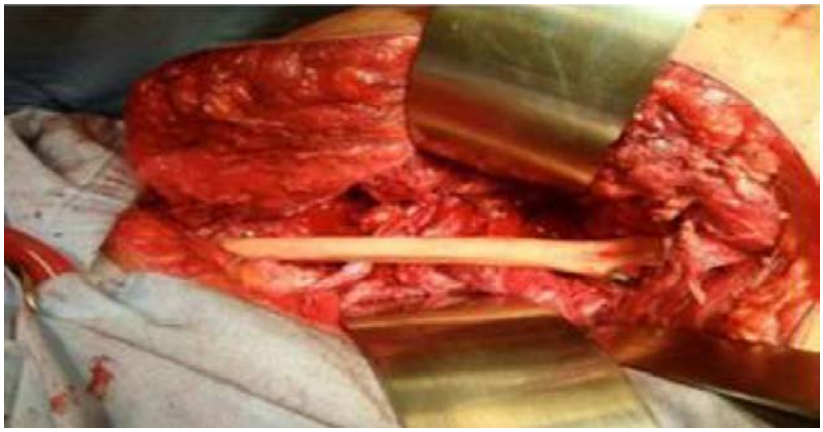


Figura 9-58. Colocación de injerto de peroné.

Figura 9-61. Injerto de donador cadavérico de pelvis. Comparación con resección tumoral.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9-63. Tomografía axial computarizada que muestra reforzamiento en clavícula.

Figura 9-64. Abordaje quirúrgico incluyendo el sitio de la biopsia.

Figura 9-65. Resección quirúrgica de osteosarcoma.

Figura 9-66. Injerto de peroné.

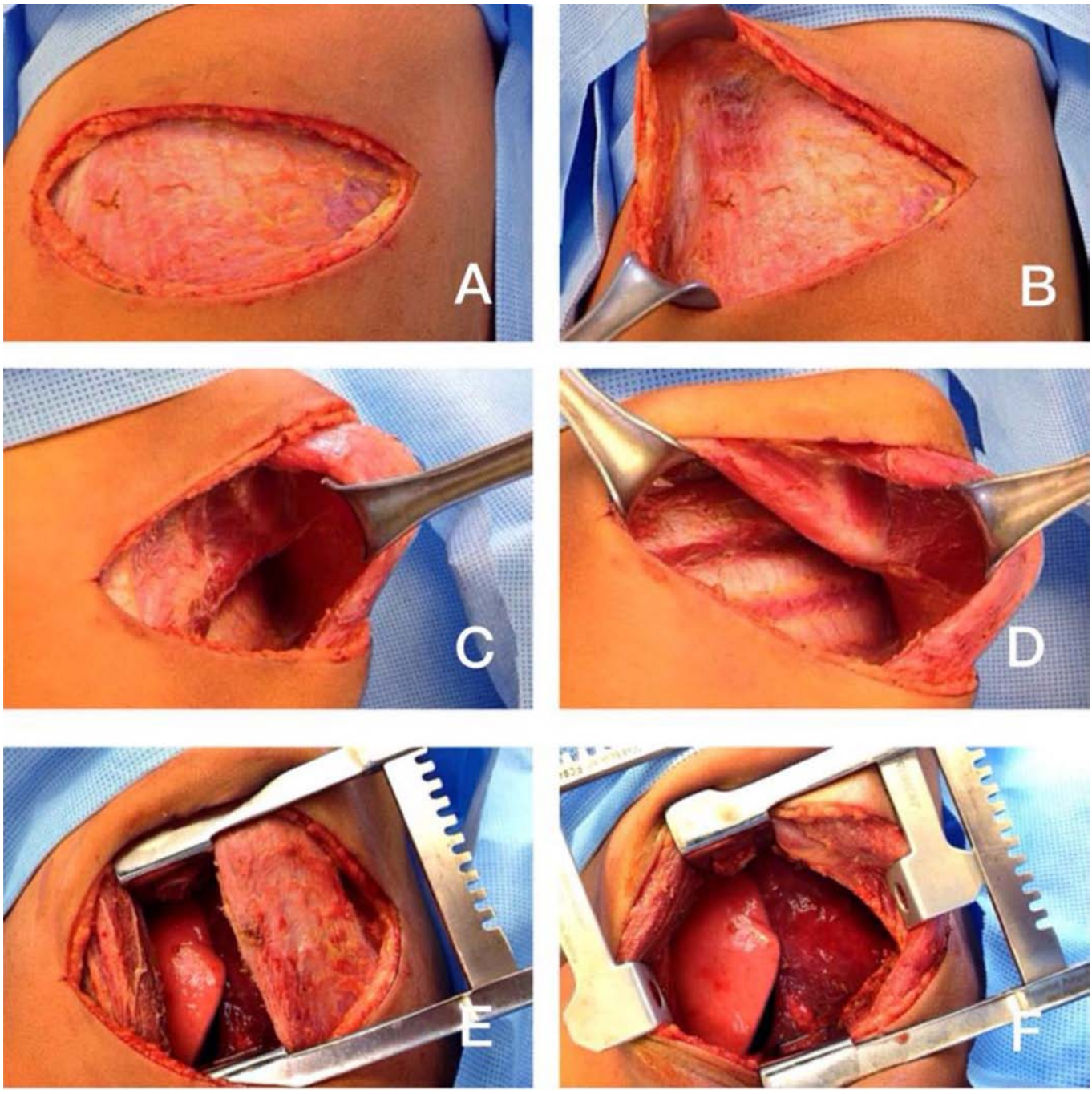


Figura 10-2. Toracotomía lateral izquierda. ***A.*** Se aprecia la incisión en la piel. ***B.*** Se aprecia la elevación de colgajos fasciocutáneos de manera cefálica y caudal. ***C.*** Se puede ver cómo se ha movilizado el músculo dorsal ancho, luego de desinsertar su borde anterior. ***D.*** Muestra cómo se han elevado tanto el dorsal ancho como el serrato anterior, exponiendo los arcos costales. ***E.*** Se ha colocado un separador automático de Finochietto luego de abrir los músculos del cuarto espacio intercostal. ***F.*** Se ha colocado un segundo separador de manera encontrada, en sentido transverso, para separar los músculos preservados.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

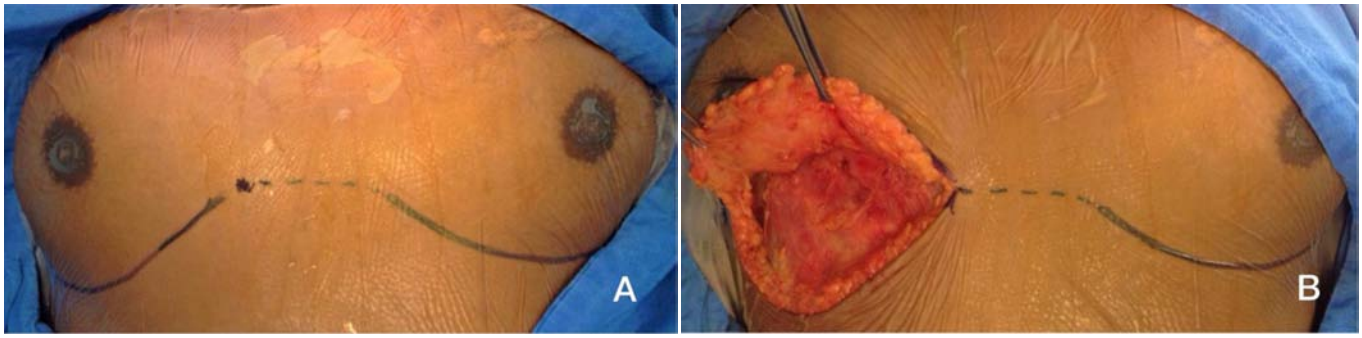


Figura 10-3. Toracotomía anterolateral bilateral. ***A.*** Se aprecia el trazo de la incisión a nivel submamario. ***B.*** La figura muestra cómo se elevan los colgajos fasciocutáneos para alcanzar el nivel del cuarto espacio intercostal. En caso necesario se pueden unir ambas incisiones para un abordaje "en concha de almeja".

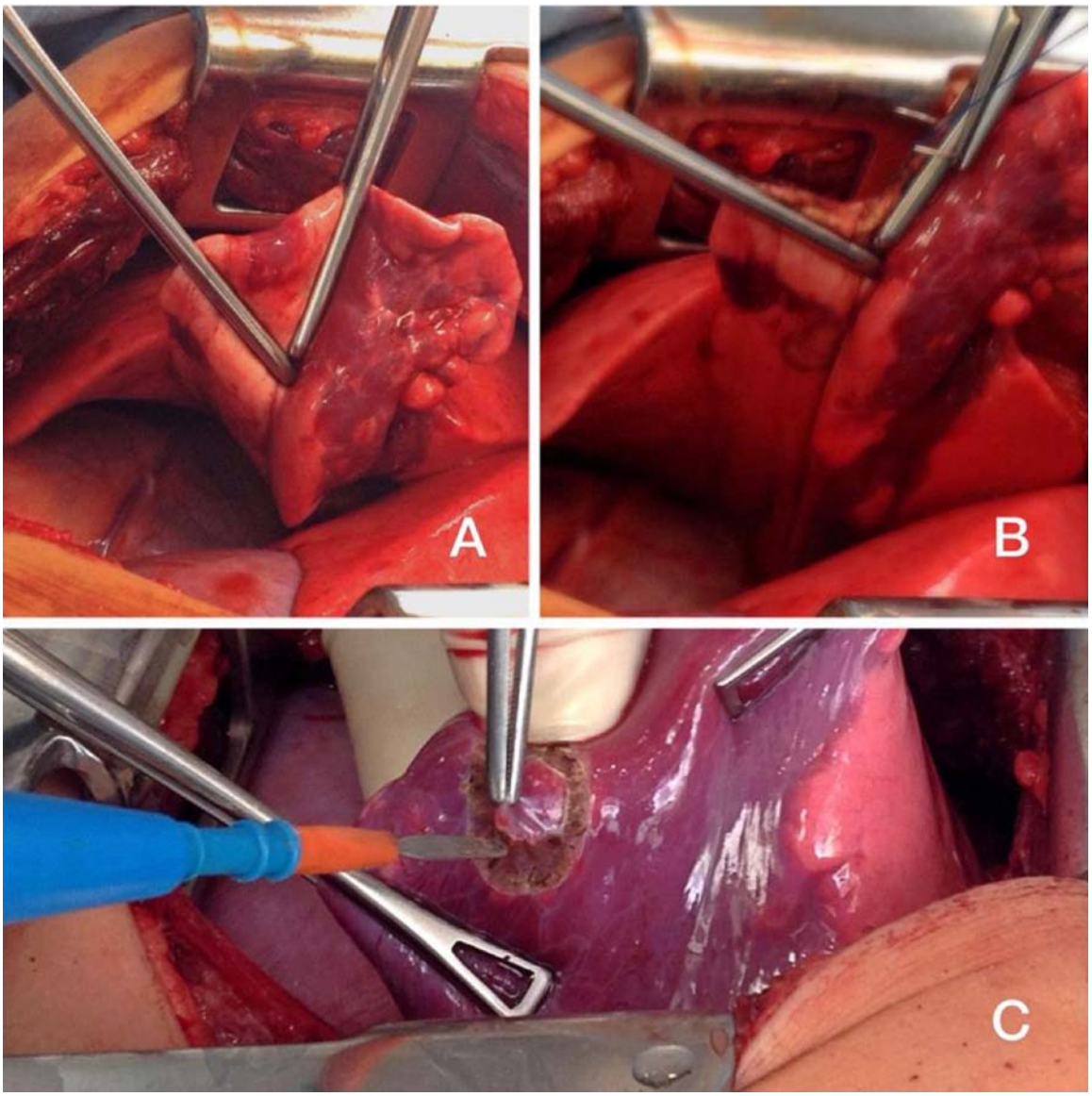


Figura 10-4. ***A.*** Se puede identificar un nódulo subpleural en la parte más baja del segmento anterior del lóbulo superior derecho, ya limitado por unas pinzas de Potts para lograr una resección en cuña. ***B.*** Se aprecia cómo se está colocando una primera línea de sutura bajo la pinza (ver el texto para mayor descripción). ***C.*** Se muestra cómo una lesión subpleural menor de 1 cm está siendo enucleada con un margen de tejido pulmonar sano.

Capítulo 12

Tratamiento del osteosarcoma metastásico

Lourdes Vega Vega

INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma es una neoplasia maligna que existe en nuestro planeta desde hace millones de años, como fue demostrado en el análisis de restos fosilizados de dinosaurios de la era jurásica.[1] Desde entonces el osteosarcoma continúa siendo médicamente un reto, ya que se conoce muy poco sobre los eventos o translocaciones que lo originan[2] y, por lo tanto, las alternativas terapéuticas con que contamos en la actualidad para su tratamiento son limitadas.

El tratamiento actual para pacientes con osteosarcoma consiste en el uso de esquemas de quimioterapia con combinaciones de fármacos y resección quirúrgica de todos los sitios afectados por la enfermedad. Los resultados actuales para pacientes con enfermedad localizada ofrecen al menos 70% de supervivencia a cinco años, y para pacientes con enfermedad metastásica o recurrente existe menos de 20% de oportunidad de supervivencia a largo plazo, a pesar de la terapia agresiva. Esto ha cambiado muy poco en las últimas dos décadas.[3]

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación metastásica en el momento del diagnóstico en niños y jóvenes con osteosarcoma es de hasta 38% en Centroamérica,[4] pero esto difiere de manera importante en cada región geográfica y tiene sobre todo su origen en el diferente acceso a servicios de salud, lo que permite la evolución natural de la enfermedad en zonas de alta marginación. En África la presentación metastásica se observa en 66.7% de los pacientes.[5]

Si la evaluación de un paciente con sospecha de osteosarcoma comienza con la historia clínica completa, pruebas de laboratorio y radiografías, cuando existe la confirmación de osteosarcoma el abordaje incluye de manera estricta el uso de estudios de imagen para determinar la extensión de la enfermedad.[6] Comúnmente las metástasis pulmonares son asintomáticas, pero puede haber manifestaciones graves por la presencia de las mismas, como en los pacientes que tienen neumotórax espontáneo, lo que ocurre en menos de 1% de los casos.[7]

PATRONES DE DISEMINACIÓN

La evolución hacia la enfermedad metastásica ha sido motivo de estudio desde hace cuatro décadas, tratando de comprender el comportamiento del osteosarcoma para poder encontrar opciones terapéuticas. En un estudio publicado en 1975 se describió la comparación detallada de la distribución anatómica y la frecuencia de metástasis evidentes clínicamente en 152 casos de osteosarcoma y hallazgos de autopsia en 43 casos. Entre las conclusiones destacó el "factor tiempo", observando que las metástasis pulmonares son clínicamente evidentes cuando la supervivencia alcanzaba más allá de cinco a seis meses, y también que después de una supervivencia de dos años la frecuencia de metástasis disminuía y el pronóstico mejoraba.[8]

A la par de este estudio surgieron más, que fueron llegando a la misma conclusión: el factor de pronóstico

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

más importante es la presencia de enfermedad metastásica, la cual comúnmente es a nivel pulmonar, con una drástica caída del pronóstico.[9,10]

En las series reportadas de pacientes del grupo COSS con presentación metastásica en el momento del diagnóstico o con recurrencia la infiltración pulmonar se observó en 81 y 88% de los casos, respectivamente.[11,12]

También los huesos pueden ser afectados por metástasis de osteosarcoma, siendo el sitio que ocupa el segundo lugar en frecuencia.[13] Las metástasis saltatorias consisten en focos aislados de actividad tumoral dentro del mismo hueso afectado por el tumor primario.[14]

DESARROLLO DE METÁSTASIS

El desarrollo de las metástasis en osteosarcoma es un proceso en el cual están involucradas la migración, la movilización, la degradación de matriz extracelular y la capacidad de las células para sobrevivir en el flujo vascular, para posteriormente llegar a la invasión y al crecimiento.[15]

Existen investigaciones realizadas para la confirmación de micrometástasis hematógenas en pacientes con osteosarcoma con búsqueda intencionada en médula ósea e incluso en sangre periférica. Esto ha motivado estudios que han demostrado la presencia de enfermedad micrometastásica a este nivel en pacientes de nuevo diagnóstico, lo cual se correlaciona con el pronóstico.[16]

Además, se encuentran en estudio numerosas vías implicadas en el desarrollo de metástasis, como la proteína Cyr61, que ha sido reconocida en estudios con modelos animales con potencial pronóstico en humanos con osteosarcoma. Caprin–1 y Cyr61 confieren resistencia a la apoptosis inducida por cisplatino. La expresión ectópica de la primera incrementa drásticamente el crecimiento tumoral de manera muy especial y la carga metastásica pulmonar en estudios con ratones, disminuyendo significativamente la supervivencia en ellos.[17]

METÁSTASIS PULMONARES

Entre los estudios de extensión tumoral en el momento del diagnóstico y después, en los estudios de seguimiento para pacientes con osteosarcoma se debe incluir una tomografía computarizada pulmonar en busca de nódulos metastásicos. Dichos nódulos habitualmente tienen una presentación periférica, son redondos u ovoideos, mayores de 5 mm y localizados de manera periférica.[18] Como factores de pronóstico favorable para la supervivencia se considera que sean unilaterales, que no haya más de tres nódulos y que se haya alcanzado la remisión quirúrgica.

TRATAMIENTO

Entre 10 y 20% de los pacientes presentan enfermedad metastásica radiológicamente evidente en el momento del diagnóstico; sin embargo, de 80 a 90% de los pacientes que aparentemente no tienen metástasis morirán en uno a dos años debido a enfermedad progresiva, habitualmente pulmonar, si la terapia se enfoca solamente al tumor primario.[19]

El hallazgo de nódulos pulmonares en un paciente con osteosarcoma obliga a establecer de manera inequívoca su origen, ya que la confirmación histopatológica de actividad tumoral a este nivel será determinante para el tratamiento subsecuente y el pronóstico.

La resección quirúrgica de los nódulos metastásicos y el número de los mismos constituyen factores de pronóstico para pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.[20]

Tratamiento quimioterapéutico

A medida que se observó que el tratamiento quirúrgico como única modalidad era insuficiente para mejorar la supervivencia, dado que después de la resección de los nódulos pulmonares se presentaba nuevamente actividad tumoral, se intentaron diversos esquemas de quimioterapia, que incluyeron el uso de alquilantes, como la mostaza de L–fenilalanina, en la década de 1970.[21]

De igual manera, el Dr. Norman Jaffe desarrolló diversos estudios con esquemas de quimioterapia para pacientes con osteosarcoma metastásico, utilizando incluso radioterapia o combinaciones, como metotrexato y radioterapia.[22] Posteriormente hubo propuestas de esquemas, como la del Dr. Rosen, quien basándose en su propia experiencia diseñó un régimen de combinación multifármacos en un intento por incrementar la tasa de curación en estos casos; utilizó quimioterapia, la cual había probado ser efectiva para osteosarcoma y que él consideraba que debía ser empleada como "terapia profiláctica" después de la amputación en centros de trata-

miento para cáncer donde pudiera ser administrada de manera efectiva y segura.[23] El mismo Dr. Rosen concluyó que, aunque había un efecto sinérgico entre la quimioterapia y la radioterapia, había que considerar el incremento en la toxicidad en el tejido pulmonar circundante, por lo que el interés en esta modalidad fue decreciendo.[24]

Posteriormente hubo resultados optimistas, cuando se empezó a demostrar en series cortas de pacientes que una agresiva terapia multidisciplinaria podía salvar a pacientes con osteosarcoma metastásico.[25] Poco a poco la información que se iba obteniendo iba dando mayor contundencia a un principio fundamental en pacientes con osteosarcoma metastásico: "la quimioterapia sola no puede curar a pacientes con sarcoma osteogénico a nivel pulmonar, pero combinada con la resección quirúrgica los resultados son esperanzadores".[26]

Las elevadas tasas de mortalidad en pacientes con osteosarcoma metastásico llevaron al diseño de combinaciones secuenciales de quimioterapia, escalando las dosis de algunos citotóxicos, como la ciclofosfamida,[27] hasta llegar a los esquemas más utilizados actualmente, con los cuales no se ha podido incrementar la supervivencia de manera sustancial.

Las estrategias óptimas de tratamiento para pacientes con recaída o enfermedad metastásica aún no se han podido definir, lo cual constituye uno de los retos que se enfrentan en el tratamiento para osteosarcoma. Los recientes avances terapéuticos se han enfocado en una quimioterapia que supere los mecanismos de resistencia, con la incorporación de agentes no clásicos en terapia de inicio dirigida al microambiente tumoral.[28] A continuación se revisan los esquemas utilizados en los grupos cooperativos más importantes a nivel internacional y sus resultados.

En el Instituto Ortopédico Rizzoli, un hospital de gran concentración de pacientes con tumores óseos, el tratamiento estándar para pacientes con osteosarcoma metastásico ha consistido en quimioterapia de inducción → reestadificación → resección simultánea del tumor primario y de lesiones metastásicas → quimioterapia.

En un estudio de 23 pacientes con metástasis exclusivamente pulmonares que fueron tratados con dosis altas de metotrexato, doxorrubicina y cisplatino, y dosis estándar de ifosfamida, se alcanzó una supervivencia de 53% a dos años.[29] Debido a que posteriormente se comenzó a evaluar con resultados prometedores la incorporación de ifosfamida en dosis altas para pacientes con osteosarcoma metastásico,[30] el esquema fue modificado en el estudio subsecuente, en el que utilizando el régimen de los mismos cuatro fármacos se incrementó la dosis de

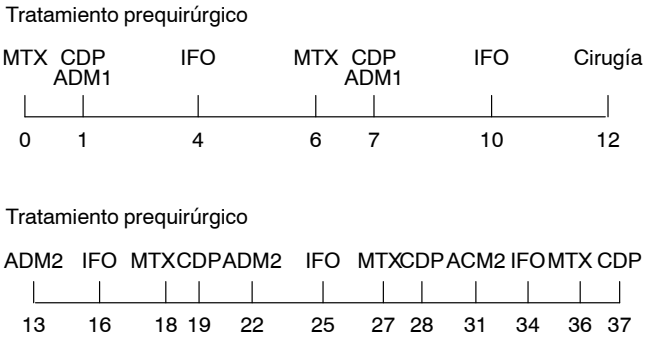


Figura 12–1. Protocolo de quimioterapia. MTX: metotrexato: 12 g/m² en infusión para 4 h, aumentada 2 g/m² si el MTX sérico a la hora 4 en la sesión previa fue < 1 000 μmol/L; CDP: cisplatino: 60 mg/m²/día como infusión IV continua para 48 h, infusión (dosis total de 120 mg/m²); ADM1: doxorrubicina (adriamicina): 75 mg/m² como infusión continua IV para 24 h; ADM2: doxorrubicina (adriamicina): 90 mg/m² como infusión continua IV para 24 h; IFO: ifosfamida: 3 g/m²/día como infusión continua IV para 120 h (cinco días), infusión (dosis total 15 g/m²).

ifosfamida de 10 a 15 g/m² de superficie corporal y el metotrexato, de acuerdo con los niveles séricos al final de la infusión, se incrementó también de 12 a 18 g/m².

Como resultado, en un seguimiento a dos años la supervivencia global fue de 55% y la supervivencia libre de evento de 21%, lo que confirmó el mal pronóstico de estos pacientes a pesar del escalamiento de las dosis de ifosfamida y metotrexato (cuadro 12–1, figuras 12–1 a 12–3).[31]

Los análisis de los resultados a largo plazo y de los factores pronóstico obtenidos por el grupo francés reportan una supervivencia global de 19% y una supervivencia libre de evento de 14% a cinco años. Estos resultados son similares a los alcanzados por otros grupos cooperativos, aunque específicamente en este estudio la metodología tiene el sesgo de ser una revisión de expe-

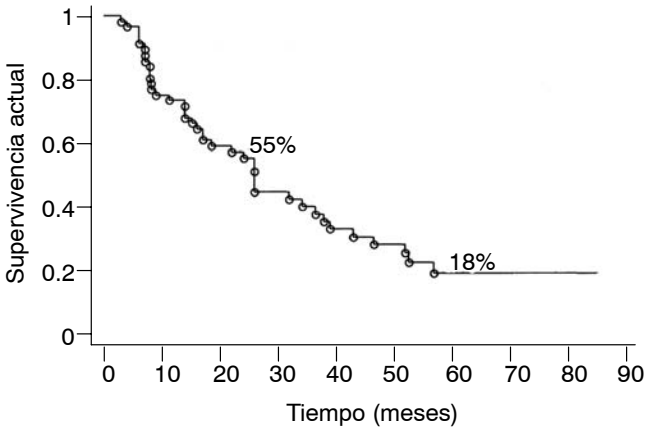


Figura 12–2. Osteosarcoma en todos los pacientes.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

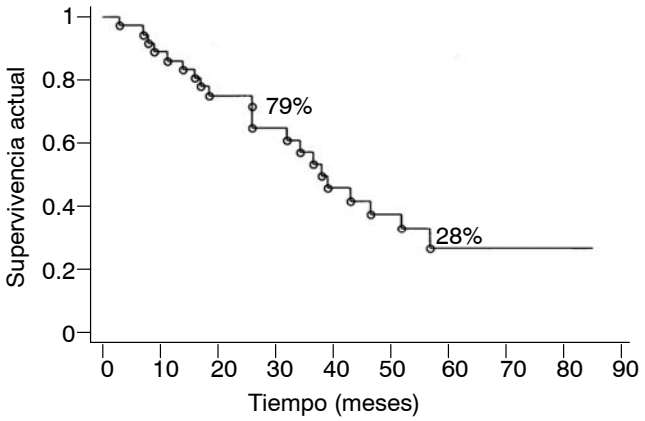


Figura 12–3. Osteosarcoma en pacientes que alcanzaron remisión de la enfermedad.

dientes de pacientes con osteosarcoma metastásico que recibieron diversos esquemas de quimioterapia, además de la cirugía del tumor primario y de todos los sitios de metástasis en los casos en quienes fue posible.

Entre los factores pronóstico que afectaron la supervivivencia de manera más importante destacan dos: metástasis en al menos dos órganos y fosfatasa alcalina elevada. Los pacientes con al menos uno de estos factores tuvieron 2.6% de supervivencia libre de evento a cinco años a pesar del tratamiento.[32]

Por otro lado, el Grupo Cooperativo para el Estudio de Osteosarcoma (COSS) ha reunido la experiencia de diversos países que integran este grupo de trabajo con la intención de mostrar resultados más rápidamente. Este grupo germano–austriaco–suizo fue fundado en 1977 y cuenta con 200 instituciones que han reunido los datos de 3 500 pacientes con tumores óseos.

En lo que respecta a los pacientes pediátricos y adolescentes, cuenta con el seguimiento de 2 464 casos consecutivos diagnosticados entre 1980 y 2005, pacientes que fueron tratados con cirugía y esquemas de quimioterapia a base de los cuatro fármacos básicos para este padecimiento: doxorrubicina, cisplatino, metotrexato e ifosfamida.

Después de un seguimiento de siete años se reportó una supervivencia a 5 y 10 años de 36 y 31%, respectivamente, para 444 pacientes con tumores axiales o metastásicos, o ambos.[33] Todas las instituciones adheridas al COSS trabajan uniformando el abordaje diagnóstico con base en métodos de imagen y toracotomía con exploración manual.[34]

También en los grupos cooperativos americanos los resultados han sido similares: los resultados siguen siendo muy pobres a pesar de la terapia multimodal agresiva. Se han realizado esfuerzos con citotóxicos convencionales tratando de mejorar las tasas de supervivencia, que no se han modificado en los últimos 30 años; un ejemplo de esto es el uso de la ventana terapéutica con topotecan en una cohorte de 27 pacientes con osteosarcoma metastásico, en la que se encontró sólo una respuesta parcial y una respuesta clínica.

En la fase anterior al advenimiento del *Children's Oncology Group* y todavía como grupos independientes, el *Pediatric Oncology Group* y el *Children's Cancer Group* desarrollaron un protocolo prospectivo y aleatorizado de tratamiento, llamado *Intergroup Study 0133,* en el cual se asignaban pacientes para recibir un esquema de tres fármacos (cisplatino, doxorrubicina y metotrexato) o bien de cuatro fármacos, utilizando los mismos citotóxicos más ifosfamida; la segunda aleatorización se hacía para brindar o no mifamurtida, un inmunomodulador no específico que es un análogo sintético de un componente de pared celular bacteriana y que es envuelto en liposomas para generar la activación en los monocitos y en los macrófagos, especialmente a nivel pulmonar para una acción tumoricida. Los resultados del *Intergroup 0133* no confieren una ventaja para los pacientes con metástasis que recibieron mifamurtida (figura 12–4).[35] Hasta ahora no se ha logrado mejorar la supervivencia de los niños con osteosarcoma con metástasis en el momento del diagnóstico, lo que hace evidente la necesidad de continuar en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para estos pacientes, en quienes no se ha conseguido elevar la supervivencia a pesar de los estudios referidos.

Cuadro 12–1. Osteosarcoma de la extremidad con metástasis en la presentación: comparación de resultados del estudio actual con los resultados actualizados del estudio previo

	Estudio actual	Estudio actual (sólo pacientes con metástasis a pulmón)	Estudio previo
Número de pacientes	57	43	23
Pacientes que alcanzaron remisión (%)	61	76	78
Rescate de extremidad por cirugía de tumor primario (%)	87	88	90
Supervivencia libre de evento a dos años (%)	21	28	32
Supervivencia global a dos años (%)	55	81	53

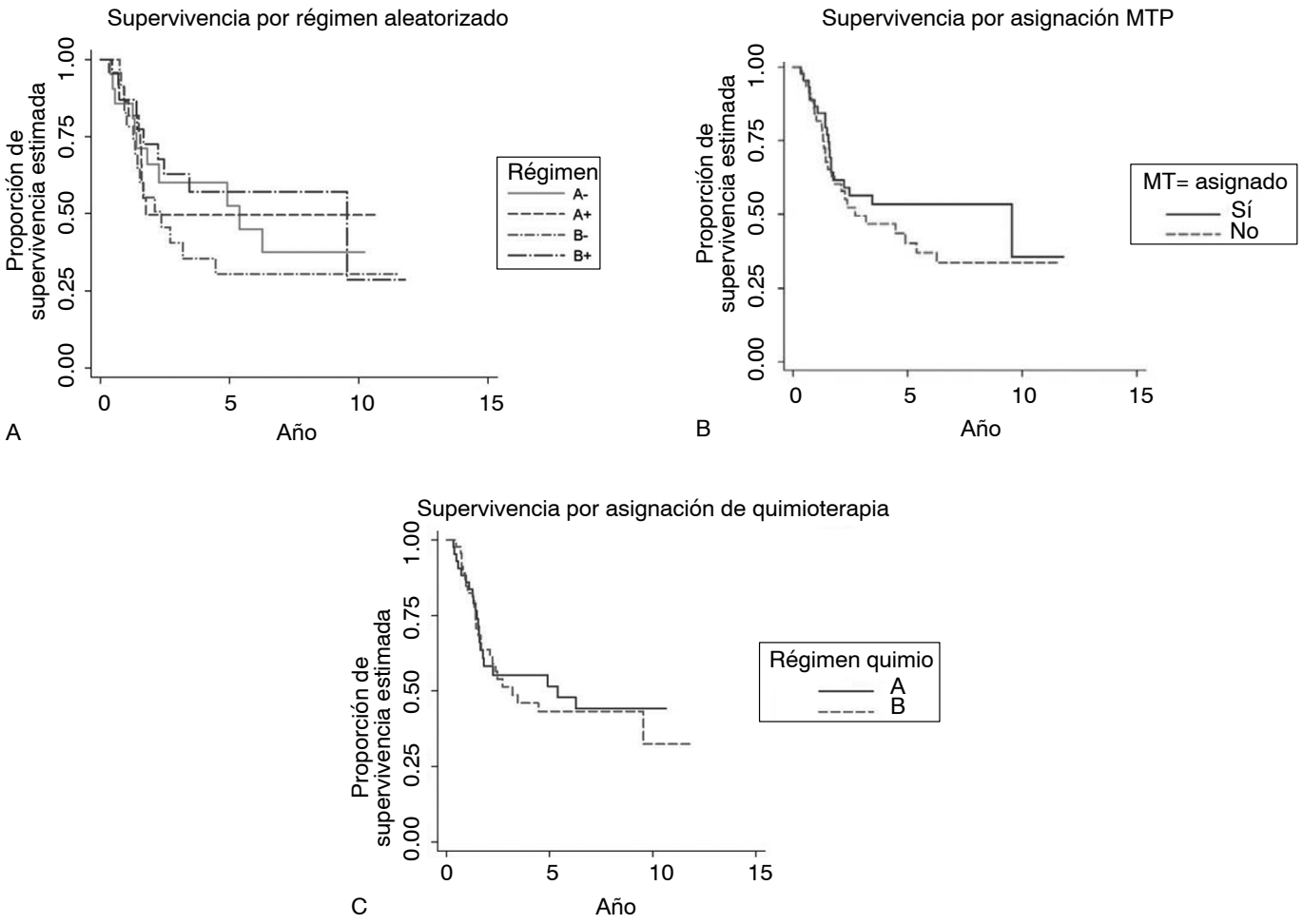


Figura 12–4. ***A.*** Supervivencia libre de eventos (SLE) mostrada con el tratamiento asignado. ***B.*** SLE con la asignación de muramil tripéptido lisosomal (MTP). ***C.*** SLE con asignación de quimioterapia.

Existen reportes que incluyen datos destacados acerca de la participación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG) en la angiogénesis, así como elevación de c–fos y c–myc, por lo que el desarrollo de una terapia novel que impacte directamente en esta vía podría ayudar a mejorar la supervivencia.[36]

Se han realizado intentos incluso con la administración de samario–153, seguido de rescate con trasplante de progenitores hematopoyéticos para pacientes con metástasis óseas por osteosarcoma, pero los resultados han sido pobres.[37] En un intento por recurrir a uno de los fármacos que más efectividad tienen para el osteosarcoma se ha desarrollado una presentación de cisplatino para inhalación, la cual ha sido bien tolerada aun por pacientes con tratamiento previo intenso, y sin la toxicidad asociada a la presentación parenteral. El número de pacientes en quienes se ha utilizado es muy reducido, por lo que es incierta su utilidad a futuro.[38]

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REFERENCIAS

1. **Rothschild BM, Witzke BJ, Hershkovitz I:** Metastatic cancer in the Jurassic. *Lancet* 1999;354:398.
2. **Amankwa EA, Conley AP, Reed DR:** Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma. *Clin Epidemiol* 2013:5: 174–162.
3. **Chou A, Geller D:** Therapy for osteosarcoma: where do we go from here? *Pediatr Drugs* 2008;10(5):315–327.
4. **Friedrich P, Ortiz R, Strait K, Fuentes S, Gamboa Y *et al.*,** Central American Association of Pediatric Hematologists Oncologists AHOPCA: Pediatric sarcoma in Central America: outcomes, challenges, and plans for improvement. *Cancer* 2013;119(4):871–879.
5. **Ferreira N, Marais LC:** Osteosarcoma presentation stages at a tumour unit in South Africa. *S Afr Med J* 2012;102(8):

673–676.
6. **Pizzo PA, Poplack DG:** *Principles and practice of pediatric oncology.* Lippincott Williams and Wilkins, 2010.
7. **Fayda M, Kebudi R, Dizdar Y, Gorgun O, Gun F *et al.:*** Spontaneous pneumothorax in children with osteosarcoma: report of three cases and review of the literature. *Acta Chir Belg* 2012;112(5):378–381.
8. **Jeffree GM, Price CHG, Sisson HA:** The metastatic patterns of osteosarcoma. *Br J Cancer* 1975;32:87.
9. **Marina N, Gebhardt M, Teot L *et al.:*** Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist* 2004; 9:422–441.
10. **Marina NM, Pratt CB, Rao BN *et al.:*** Improved prognosis of children with osteosarcoma metastatic to the lung(s) at the time of diagnosis. *Cancer* 1993;71(9):2879.
11. **Kager L, Zoubek A, Pötschger U *et al.:*** Evaluating prognostic factors for outcomes in 186 patients presenting with high–grade metastatic osteosarcoma treated on neoadjuvant COSS protocols. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;2002:1567.
12. **Kempf Bielack B, Bielack SS, Jurgens H *et al.:*** Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005;23:559–568.
13. **Meyers PA, Heller G, Healey JH *et al.:*** Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993;11:449–453.
14. **Kager L, Zoubek A, Kastner U *et al.:*** Skip metastases in osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:1535–1541.
15. **Fidler IJ, Yano S, Zhang RD *et al.:*** The seed and soil hypothesis: vascularization and brain metastases. *Lancet Oncol* 2002;3:53–57.
16. **Bruland OS, Hoifodt H, Saeter G, Smeland S, Fodstad O:** Hematogenous micrometastases in osteosarcoma patients. *Clin Cancer Res* 2005;11(13):4666–4673.
17. **Sabile AA, Arlt MJ, Muff R, Husmann K, Hess D *et al.:*** Caprin–1, a novel Cyr61–interacting protein, promotes osteosarcoma tumor growth and lung metastasis in mice. *Biochim Biophys Acta* 2013;1832(8):1173–1182.
18. **Grampp S, Bankier AA, Zoubek A *et al.:*** Spiral CT of the lung in children with malignant extra–thoracic tumors: distribution of benign *vs.* malignant pulmonary nodules. *Eur Radiol* 2000;10:1318–1322.
19. **Foster L, Dall GF, Reid R *et al.:*** Twentieth century survival from osteosarcoma in childhood. Trends from 1933 to 2004. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:1234–1238.
20. **Kager L, Zoubek A, Potschger U *et al.:*** Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003;21:2011–2018.
21. **Sullivan MP, Sutow WW, Taylor G:** L–phenylalanine mustard as a treatment for metastatic osteogenic sarcoma in children. *J Pediatr* 1963;63:227–237.
22. **Jaffe N, Paed D, Farber S, Traggis D, Geiser C *et al.:*** Favorable response of metastatic osteogenic sarcoma to pulse high–dose methotrexate with citrovorum rescue and radiation therapy. *Cancer* 1973;31(6):1367–1373.
23. **Rosen G, Tan C, Sanmaneechai A, Beattie EJ Jr, Marcove R *et al.:*** The rationale for multiple drug chemotherapy in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1975;35(3 Suppl): 936–945.
24. **Rosen G, Tefft M, Martínez A, Cham W:** Combination chemotherapy and radiation therapy in the treatment of metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer* 1975;35(3):622–630.
25. **Beattie EJ Jr, Martini N, Rosen G:** The management of pulmonary metastases in children with osteogenic sarcoma with surgical resection combined with chemotherapy. *Cancer* 1975;35(3):618–621.
26. **Shah A, Exelby PR, Rao B, Marcove R, Rosen G *et al.:*** Thoracotomy as adjuvant to chemotherapy in metastatic osteogenic sarcoma. *J Pediatr Surg* 1977;12(6):983–990.
27. **Levine AS, Appelbaum FR, Graw RG Jr, Magrath IT, Pizzo PA *et al.:*** Sequential combination chemotherapy (containing high–dose cyclophosphamide) for metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer Treat Rep* 1978;62(2):247–250.
28. **Chou AJ, Geller DS, Gorlick R:** Therapy for osteosarcoma: where do we go from here? *Paediatr Drugs* 2008;10(5):315–327.
29. **Bacci G, Mercuri M, Briccoli A *et al.:*** Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. Results of treatment of 23 patients with chemotherapy followed by simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *Cancer* 1997;15:245–254.
30. **Bacci G, Briccoli A, Ferrari S *et al.:*** Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep* 2000;7:339–346.
31. **Bacci G, Briccoli A, Rocca M *et al.:*** Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. *Ann Oncol* 2003;14(7): 1126–1134.
32. **Mialou V, Philip T, Kalifa C, Perol D, Gentet JC *et al.:*** Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long–term outcome. The French Pediatric experience. *Cancer* 2005;104(5):1100–1109.
33. **Bielack S, Jürgens H, Jundt G, Kevric M, Kühne T *et al.:*** Osteosarcoma: the COSS experience. *Cancer Treat Res* 2009;152:289–308.
34. **Carrie D, Bielack S:** Osteosarcoma lung metastasis detection and principles of multimodal therapy. *Cancer Treat Res* 2009;152:165–184.
35. **Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, Chen Z, Betcher DL *et al.,*** on behalf of the Children's Oncology Group: Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma. A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2009;115(22):5339–5348.
36. **Lammli J, Fan M, Rosenthal HG, Patni M, Rinehart E *et al.:*** Expression of vascular endothelial growth factor correlates with the advance of clinical osteosarcoma. *Int Orthop* 2012;36(11):2307–2313.
37. **Berger M, Grignani G, Giostra A, Ferrari S, Ferraresi V *et al.:*** 153 Samarium–EDTMP administration followed by hematopoietic stem cell support for bone metastases in osteosarcoma patients. *Ann Oncol* 2012;23(7):1899–1905.
38. **Chou AJ, Gupta R, Bell MD, Riewe KO, Meyers PA *et al.:*** Inhaled lipid cisplatin (ILC) in the treatment of patients with relapsed/progressive osteosarcoma metastatic to the lung. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(4):580–586.

Capítulo 13

Tratamiento del osteosarcoma en recaída

Carlos Rodríguez Galindo

INTRODUCCIÓN

El tratamiento óptimo del osteosarcoma consiste en una terapia sistémica combinada con medidas de control local, como la amputación o los procedimientos de salvamento de extremidades. Distintas combinaciones de derivados del platino, doxorrubicina y metotrexato en altas dosis han constituido la base del tratamiento, junto con las medidas de control local, que están dando lugar a tasas de curación cercanas a entre 70 y 75% en pacientes con enfermedad localizada.[1,2] Exceptuando los casos infrecuentes de osteosarcoma axial, el control local generalmente puede ser efectuado con cirugía radical. Los avances en radiología, cirugía, ingeniería biomecánica, tratamiento de soporte y rehabilitación han permitido una planificación quirúrgica más adecuada para una cirugía de preservación de extremidad. En la actualidad es posible realizar una cirugía conservadora, con endoprótesis, aloinjertos o métodos combinados, en 80 a 90% de los pacientes.[3]

En 30 a 40% de los pacientes que recaen el intervalo medio de la recaída es cercano a los 24 meses.[4] La mayor parte de las recaídas ocurren a distancia y en la mayoría de los casos afectan únicamente los pulmones; en 50% la recaída pulmonar es bilateral.[5] Aproximadamente 9% de las recaídas ocurren en los huesos y en 2% más ocurren en los pulmones y los huesos simultáneamente.[4] Las tasas de recaída local suelen ser inferiores a 10%;[1,2,4,6] en una tercera parte de estos casos existe también recaída a distancia.[2,6] La supervivencia luego de recaída en osteosarcoma es pobre, con tasas generalmente inferiores a 25%.[5,7] El intervalo entre el diagnóstico y la recaída (superior a los 18 o 24 meses), y la posibilidad de conseguir una segunda remisión quirúrgica, son los factores de pronóstico más importantes.[7] Para los pacientes con afectación pulmonar aislada la presencia de una lesión única y la ausencia de disrupción pleural también constituyen factores de pronóstico favorables.[5] El uso de quimioterapia de segunda línea después de la segunda remisión completa no está bien definido, pero parece que existe un beneficio asociado a la quimioterapia adyuvante.[5,7]

RECAÍDA LOCAL

En el osteosarcoma localizado, como en cualquier otro sarcoma, la posibilidad de conseguir una remisión quirúrgica es muy importante para la curación;[3] por consiguiente, se debe planear la cirugía local cuidadosamente para conseguir márgenes quirúrgicos amplios. Con el uso más rutinario de las cirugías de preservación el riesgo de obtener márgenes inadecuados aumenta y con ello el riesgo de recaída local. En el pasado hubo una controversia significativa sobre la eficacia de la cirugía conservadora frente a la amputación; sin embargo, en la actualidad parece que el tipo de cirugía no tiene un efecto importante en las posibilidades de curación. Las tasas de recaída local suelen ser de 4 a 10%; si bien el riesgo es mayor en las cirugías conservadoras, las diferencias no parecen ser significativas cuando la cirugía se realiza en centros especializados.[3,5,6,8]

Los pacientes con osteosarcoma que reciben una cirugía de salvamento de extremidad suelen ser monito-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

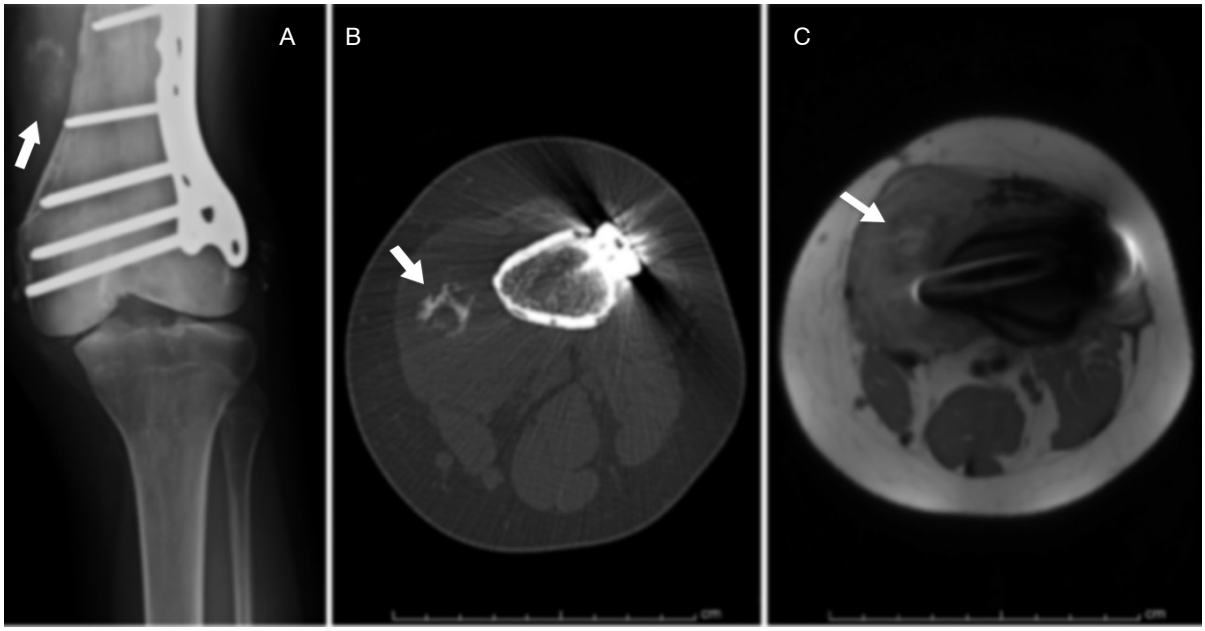


Figura 13–1. Paciente de 17 años con recaída local de osteosarcoma en el fémur izquierdo después de cirugía de preservación con aloinjerto. ***A.*** Radiografía simple que muestra calcificación de tejidos blandos (flecha). ***B.*** Tomografía que muestra el foco de mineralización en la parte medial de la metadiáfisis femoral distal (flecha), con artefacto metálico evidente. ***C.*** Resonancia magnética realizada con densidad de protones de artefacto metálico que muestra un anillo incompleto de baja densidad (flecha) en la zona de la anormalidad vista en los anteriores estudios, lo cual corresponde a la osificación periférica vista en la tomografía.

reados con radiografías simples; sin embargo, las recaídas locales en tejidos blandos suelen ser difíciles de detectar con esta modalidad. Por otra parte, si bien la afectación ósea y las calcificaciones en los tejidos blandos de la extremidad pueden hacer más evidentes las recaídas locales en las radiografías simples, en ocasiones puede ser muy difícil distinguir malignidad de los procesos reparativos en la zona de la prótesis, el aloinjerto o la amputación (figura 13–1). En los casos de amputación el trauma mantenido ocasionado por la prótesis externa puede dañar el músculo adyacente, dando lugar a miositis osificante. En las recaídas locales las calcificaciones de los tejidos blandos suelen ser densas, lineares o radiantes.[6] Por el contrario, la miositis osificante generalmente aparece como una calcificación brumosa, poco definida, que eventualmente evoluciona a una lesión más madura en la que la periferia está más densamente osificada que el centro. La reparación ósea adyacente a la prótesis o al aloinjerto generalmente aparece como un puente en el sitio de la osteotomía y es suave y gruesa.[9] Es importante reconocer estas variadas características radiológicas, si bien en casos de ausencia de calcificación puede ser difícil detectar una recaída local por radiología simple. Cuando hay sospecha de recaída local, pero no existe evidencia clara en la radiografía, es necesario realizar estudios adicionales. En pacientes sin artefactos metálicos la resonancia nuclear magnética (RNM) es el estudio de elección, debido a su capacidad para definir los tejidos blandos en detalle. De todos modos, es posible obtener imágenes razonablemente buenas en pacientes con prótesis metálicas utilizando técnicas de supresión metálica (figura 13–1 C).[10] Alternativamente, el ultrasonido puede identificar una masa de tejidos blandos cuando la RNM no es posible.

La recaída local en el osteosarcoma está asociada a muy mal pronóstico.[5,6,8,11] Varios estudios han analizado los factores de riesgo de recaída local. La imposibilidad de conseguir una remisión quirúrgica completa es el factor de pronóstico más importante en pacientes con enfermedad localizada.[3,5,6,12] Sin embargo, los márgenes necesarios en tejido blando y en hueso no están bien definidos, y la respuesta a la quimioterapia preoperatoria también desempeña un papel importante en el riesgo de recaída local, independientemente de los márgenes.[3,6,12] Según la experiencia del Instituto Rizzoli descrita por Picci, los tumores con buena respuesta histológica a la quimioterapia tienen una seudocápsula madura que facilita los márgenes y la remisión quirúrgica. Por el contrario, los pacientes con escasa respuesta histológica tienen una seudocápsula menos definida, formada por la compresión de los tejidos normales por parte del tumor, en lugar de una cápsula de colágeno, y que es fácilmente penetrada por proyecciones digitales de células tumorales viables. En estas situaciones se pueden

crear nódulos tumorales satélite, que son responsables de la recaída local.[12] Los intentos por conseguir mejores respuestas histológicas a través de intensificación de la quimioterapia preoperatoria[13] o por la administración intraarterial de cisplatino[14] no han mejorado las tasas de control local. En definitiva, la presencia de una combinación de escasa respuesta histológica y márgenes próximos parece ser un factor pronóstico de recaída local.

La supervivencia después de una recaída local es muy baja; la mayor parte de los estudios cifran las tasas de supervivencia en menos de 25%.[5,6] Los pacientes con recaídas más tardías parecen tener un mejor pronóstico; en un estudio del *St. Jude Children's Research Hospital* la recaída después de dos años a partir del diagnóstico inicial estuvo asociada a una tasa de supervivencia significativamente superior a la de los pacientes que recayeron más tempranamente (50 *vs.* 10%). En este mismo estudio se observó que el tipo de cirugía en el momento de la recaída también determinó el pronóstico; los pacientes que recibieron cirugía completa tuvieron mejor supervivencia que quienes no recibieron cirugía (41 *vs.* 0%).[6] Asimismo, si bien los pacientes con recaída local aislada parecen tener mejores posibilidades de supervivencia que los pacientes con recaída pulmonar o combinada local y a distancia, estas diferencias parecen ser solamente algo acentuadas en la supervivencia a corto plazo, pero no a largo plazo, en que el pronóstico es similar.[5,6] Finalmente, el impacto del uso de quimioterapia de segunda línea después de recaída no ha sido bien estudiado, pero en dos series en las que este factor fue analizado pareció haber un impacto favorable, si bien mínimo.[5]

RECAÍDA A DISTANCIA

Las recaídas a distancia generalmente ocurren en varios momentos luego de finalizar el tratamiento; sin embargo, en aproximadamente una tercera parte de los casos las recaídas ocurren durante el curso del tratamiento, por lo que es importante establecer un monitoreo cuidadoso.[7] Las recaídas a distancia son responsables de 90% de los eventos en los pacientes con osteosarcoma; en la mayor parte de los casos estas recaídas están limitadas a los pulmones, aunque en 5% de los casos puede existir afectación ósea concomitante.[4,7]

En el momento del diagnóstico incluso sólo los sistemas de estadiaje más sensibles pueden detectar metástasis pulmonares en una minoría de los pacientes. Sin embargo, el hecho de que al aplicar solamente medidas de control local sin quimioterapia sistémica la mayoría de pacientes desarrollan metástasis pulmonares en menos de 12 a 18 meses da idea de la gravedad de la afectación microscópica pulmonar en el momento del diagnóstico.[15] Este hecho, junto con la evidencia en estudios animales de la importancia de los macrófagos alveolares en el control de la enfermedad microscópica pulmonar, es la base del reciente estudio aleatorizado en el que se exploró el valor de la adición de muramil fosfatidil etanolamina tripéptido liposomal (L–MTP–PE), un derivado de la pared del bacilo de Calmette–Guérin que a su vez es un estimulante de la inmunidad celular. Si bien los resultados iniciales no demostraron un beneficio añadido, el análisis de supervivencia a largo plazo parece indicar un cierto beneficio para los pacientes que recibieron L–MTP–PE.[16] La contradicción entre los resultados tempranos y la supervivencia a largo plazo es difícil de interpretar y requiere estudios adicionales con este fármaco.

En el momento de la recaída pulmonar se recomienda un tratamiento quirúrgico muy agresivo; las posibilidades de supervivencia en pacientes en quienes se consigue una segunda remisión quirúrgica completa son de 30 a 40%, frente a 0% en los pacientes en quienes la cirugía no es posible.[5,7,17–19] Si bien no hay estudios aleatorizados que analicen el papel de la quimioterapia de salvamento en el momento de la recaída a distancia, parece existir un beneficio; los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante después de la cirugía alcanzan tasas de supervivencia de 30 a 40%, frente a tasas inferiores a 10% en pacientes tratados solamente con cirugía.[5,7] Las recaídas tardías (más de 18 meses desde el diagnóstico inicial) están asociadas a un mejor pronóstico; la mayor parte de los estudios muestran tasas de supervivencia a los cinco años de 30 a 35% *vs.* 5 a 10% en los pacientes con recaídas tempranas.[5,7,18] Un bajo número de lesiones (de preferencia una única lesión) y unilateralidad también parecen influir en las posibilidades de supervivencia, con tasas a los cinco años de 35 a 40% contra 10 a 15% en pacientes con lesiones múltiples o con afectación bilateral.[5,7,19,20] Finalmente, en un estudio la presencia de disrupción pleural fue un pronóstico adverso.[5]

Las radiografías simples de tórax generalmente pueden detectar las metástasis pulmonares en la mayor parte de los casos. Sin embargo, la tomografía axial computarizada (TAC) es mucho más sensible y es la prueba de elección. Existen falsos positivos, particularmente cuando las lesiones son pequeñas, por lo que la confirmación de la lesión por biopsia normalmente es necesaria. La matriz osteoide producida por las células de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

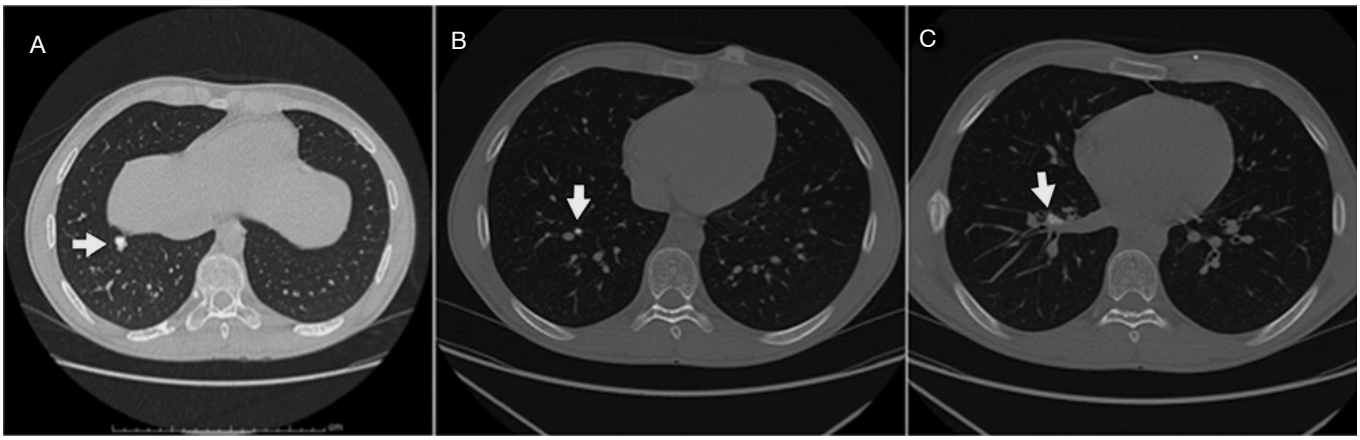


Figura 13–2. Paciente de 15 años inicialmente diagnosticado de osteosarcoma no metastásico de fémur derecho que fue tratado con quimioterapia y cirugía de preservación. Catorce meses después de finalizar el tratamiento desarrolló una lesión metastásica en el lóbulo inferior derecho ***(A)*** y fue tratado con toracotomía y resección. Seis meses después de la toracotomía la tomografía de control mostró dos nuevas áreas de calcificación inmediatamente por encima de la cicatriz de la primera resección ***(B)*** y en la parte inferior de la bifurcación del bronquio ***(C).***

osteosarcoma forma hueso y causa calcificación en los nódulos pulmonares. Sin embargo, hasta 75% de los nódulos de metástasis de osteosarcoma carecen de calcificación. De manera similar, solamente 50% de los nódulos calcificados en pacientes con osteosarcoma en el momento del diagnóstico son malignos, mientras que 65% de las lesiones no calcificadas representan metástasis.[21] La presencia de adenopatías mediastínicas es muy infrecuente en el osteosarcoma en el momento del diagnóstico; de hecho, se correlacionan más con un proceso benigno. Hasta 60% de los pacientes con nódulos benignos tienen enfermedad mediastínica, en comparación con menos de 20% de los pacientes con metástasis.[21]

La TAC generalmente es incapaz de distinguir entre enfermedad maligna o inflamatoria pulmonar, por lo que se requieren un cuidadoso seguimiento para analizar la evolución o un procedimiento quirúrgico inmediato. Asimismo, la TAC infravalora el número de lesiones pulmonares metastásicas en el osteosarcoma; aproximadamente de 40 a 50% de las lesiones que se encuentran en el momento del acto operatorio no son detectadas por la TAC.[22] Estos datos resaltan la importancia de la palpación manual durante la toracotomía; las intervenciones de mínimo acceso, como la toracoscopia, no se deben realizar en el osteosarcoma cuando el objetivo es la resección. De todos modos, la toracoscopia es un método válido y aconsejable cuando el objetivo es solamente una biopsia de confirmación.

En los pacientes que han sido sometidos a una toracotomía por la presencia de metástasis el desarrollo de nuevas lesiones nodulares es generalmente indicativo de enfermedad metastásica, y una intervención quirúrgica agresiva está indicada (figura 13–2). Sin embargo, la presencia de tejido cicatricial secundario a cirugías anteriores puede dificultar el diagnóstico. McCarville y col. evaluaron los patrones radiológicos de los nódulos recurrentes después de la toracotomía en pacientes con osteosarcoma. En 90% de los pacientes que fueron sometidos a una toracotomía hubo desarrollo de nuevos nódulos y se encontró enfermedad metastásica en 90% de los pacientes que fueron sometidos a una nueva toracotomía. Solamente una tercera parte de los nódulos estaban calcificados en la TAC. Un patrón sugestivo de neoplasia fue la presencia de engrosamiento pleural progresivo. En contraste con los pacientes de nuevo diagnóstico, la recaída pulmonar estuvo asociada a la presencia de adenopatías mediastínicas en la mayor parte de los casos. Con las siguientes recaídas aumentaron la proporción de lesiones malignas y la incidencia de enfermedad en el mediastino.[21] Asimismo, la mitad de las nuevas lesiones ocurrieron en cicatrices anteriores, y la probabilidad de que un nódulo situado sobre una cicatriz fuera maligno fue de 82% (figura 13–2).[21] Finalmente, en los pacientes con lesiones pequeñas y situadas en zonas profundas del parénquima pulmonar la localización con aguja guiada por TAC y seguida de resección parece ser un método efectivo.[23]

Las líneas actuales de investigación están centradas en el tratamiento de la enfermedad pulmonar residual mínima que no es susceptible del tratamiento quirúrgico. Como se ha comentado, varios frentes de investigación se han focalizado en la potenciación de la respuesta inmunitaria y celular local en los alveolos pulmonares.

Si bien los estudios citados acerca del papel del L–MTP–PE en la prevención de las recaídas pulmonares en pacientes nuevamente diagnosticados no han dado lugar a respuestas muy concluyentes, el papel de L–MTP–PE en la situación de recaída no ha sido explorado. Por otra parte, también es posible inducir la activación de los macrófagos alveolares a través de la nebulización de factor de crecimiento de colonias granulocítico–monocitarias (GM–CSF). En los estudios de fases I y II iniciales en pacientes con enfermedad metastásica pulmonar por una variedad de neoplasias se detectaron algunas respuestas en pacientes con sarcoma de Ewing y melanoma; aunque no hubo respuestas en los pacientes con osteosarcoma, un buen número de ellos tuvieron enfermedad estable.[24,25] Basándose en estos resultados prometedores el *Children's Oncology Group* recientemente llevó a cabo un estudio de fases I y II en pacientes con osteosarcoma en primera recaída pulmonar (AOST0221). En el momento de la recaída los pacientes recibieron GM–CSF nebulizado dos veces al día durante una semana a semanas alternas en dosis de 250 a 1 750 μg por nebulización. Después de dos ciclos los pacientes fueron sometidos a una toracotomía para resección de las lesiones pulmonares; luego siguieron con la misma pauta de nebulización durante 12 ciclos adicionales o hasta su progresión. Los nódulos resecados fueron evaluados para evidencia de inmunoestimulación. En este estudio se trataron un total de 43 pacientes; todos ellos toleraron el tratamiento nebulizado. La dosis máxima de 1 750 μg fue considerada tolerable. Sin embargo, no hubo evidencia de efecto inmunitario sobre los tumores y no se detectó un beneficio en la supervivencia de estos pacientes, con una supervivencia libre de evento de 7.8% a los tres años.[26]

Otra posibilidad que parece ser prometedora en el modelo animal es la transferencia del gen de la interleucina 12 (IL–12) mediante la nebulización, utilizando un vector no viral, como la polietilenimina (PEI), un conductor de DNA policatiónico. La base conceptual para terapia con IL–12 es el conocido efecto antitumoral de esta interleucina contra varios tumores. La administración sistémica de IL–12 está limitada por su elevada toxicidad. Ante el empleo de tecnología de transferencia PEI:IL–12 en modelos de ratones con metástasis pulmonares de osteosarcoma se documentó un aumento en la expresión de IL–12 en el tejido pulmonar, junto con aumento de los niveles de IL–12 *in situ.* Es importante mencionar que no se detectó aumento de expresión en el hígado, lo cual sugiere que los efectos sistémicos son mínimos. En este modelo animal la terapia aerosolizada dio lugar a una reducción significativa en el tamaño y el número de nódulos metastásicos.[27] También se ha demostrado que la IL–12 mejora la sensibilidad de las células de osteosarcoma *in vitro* a la 4–hidroxiciclofosfamida, por un mecanismo de activación de la vía Fas, lo cual sugiere que este tratamiento podría resultar en un fenómeno sinergístico con ifosfamida.[28] La misma tecnología de transferencia PEI utilizando transfección de p53 ha mostrado un efecto en el mismo modelo animal de ratones con metástasis pulmonares.[29]

La tecnología de aerosolización puede ser utilizada también para la administración de agentes quimioterapéuticos directamente en los pulmones. En el modelo animal se ha demostrado el efecto de una formulación liposomal de 9–nitrocamptotecina en ratones con metástasis pulmonares de osteosarcoma.[30] Chou y col. reportaron recientemente los resultados de un estudio de fases I y II de cisplatino lipídico inhalado en pacientes con osteosarcoma en recaída pulmonar. En este estudio los pacientes recibieron una aerosolización de cisplatino lipídico en dosis de 24 a 36 mg/m^2 en semanas alternas. La toxicidad fue mínima, con alteraciones respiratorias agudas leves en dos terceras partes de los pacientes y sin evidencia de toxicidad sistémica. Asimismo, los niveles de cisplatino en sangre fueron muy bajos. De los 19 pacientes tratados dos pacientes consiguieron una respuesta completa luego de la metastasectomía, un paciente tuvo una respuesta completa radiográfica, un paciente tuvo una respuesta parcial y siete tuvieron enfermedad estable.[31] Dados estos resultados en pacientes con enfermedad progresiva, es importante evaluar este tratamiento en pacientes con enfermedad mínima residual después de conseguir una segunda remisión quirúrgica completa. Actualmente está en marcha un estudio de fase II para evaluar el efecto del cisplatino inhalado en pacientes en primera recaída de osteosarcoma en quienes se haya conseguido una remisión quirúrgica.

QUIMIOTERAPIA DE SALVAMENTO

El factor pronóstico más importante en el momento de la recaída del osteosarcoma es la posibilidad de conseguir una segunda remisión quirúrgica completa. No existen estudios aleatorizados que evalúen el papel de la quimioterapia en este contexto, si bien los estudios retrospectivos de grandes grupos parecen indicar que el uso de quimioterapia de rescate puede impactar favorablemente el pronóstico en estos pacientes.[5,7] La quimioterapia de segunda línea a utilizar depende del tratamiento inicial. En pacientes que no hayan recibido altas

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dosis de metotrexato se debe considerar esta opción. Asimismo, la ifosfamida como fármaco único[32] o en combinación con etopósido[33,34] ha demostrado ser efectiva. La aplicación de la combinación de ifosfamida con etopósido es el régimen más utilizado en el momento de la recaída en EUA, donde el tratamiento inicial del osteosarcoma se lleva a cabo con cisplatino, doxorrubicina y altas dosis de metotrexato. En los pacientes con toxicidad renal o en casos en los que la ifosfamida no esté disponible se puede recurrir a la combinación de ciclofosfamida con etopósido, que también es efectiva.[35]

En años recientes varios grupos han investigado la combinación secuencial de gemcitabina con docetaxel en pacientes con sarcomas en recaída, incluyendo osteosarcoma. En los estudios reportados las respuestas objetivas son de alrededor de 5%, aunque algunos pacientes pueden tener enfermedad estable por algunos meses.[36–38] Asimismo, los fármacos que son efectivos en otros sarcomas, como la trabectedina o los anticuerpos monoclonales contra el receptor de IGF–1, no han demostrado eficacia en el osteosarcoma.[39,40] Los estudios en muestras de osteosarcoma parecen indicar expresión de HER–2 en algunos casos y una posible correlación con el comportamiento clínico.[41] Si bien esta correlación no ha sido validada,[42] la necesidad de desarrollar nuevas terapias para osteosarcoma llevó a la investigación del trastuzumab en pacientes con osteosarcoma metastásico en el momento del diagnóstico. Los estudios completados por el *Children's Oncology Group* en el protocolo AOST0121 demostraron que el trastuzumab no tiene un papel en el tratamiento del osteosarcoma.[43] Los bifosfonatos han demostrado un efecto antineoplásico en cultivos celulares de osteosarcoma mediante la inhibición de la vía del mevalonato, liberación de citocromo C y activación de caspasas. Asimismo, los bifosfonatos alteran el microambiente del hueso y han demostrado reducir el número de metástasis esqueléticas en animales y en adultos con carcinomas metastásicos. El *Children's Oncology Group* ha completado recientemente el estudio AOST06P1, que investigó la factibilidad de la administración de ácido zoledrónico junto con quimioterapia estándar en el tratamiento de los pacientes con osteosarcoma metastásico en el momento del diagnóstico.[44]

En los pacientes con enfermedad metastásica en los huesos se ha evaluado la administración de altas dosis de samario 153, principalmente para el tratamiento sintomático. Si bien puede haber un efecto en cuanto a la disminución de dolor, el impacto en la supervivencia parece ser mínimo, incluso cuando se administra en altas dosis con soporte hematopoyético.[45] De todos modos, hay que considerar que en pacientes con enfermedad ósea metacrona es posible que se trate de un segundo osteosarcoma; en estos casos un nuevo tratamiento, como en el osteosarcoma inicial, junto con tratamiento quirúrgico adecuado, puede ser curativo.[46]

REFERENCIAS

1. **Whelan JS, Jinks RC, McTiernan A *et al.:*** Survival from high–grade localized extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2012; 23:1607–1616.
2. **Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G *et al.:*** Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an Italian Sarcoma Group Trial ISG/OS–1. *J Clin Oncol* 2012;30:2112–2118.
3. **Bielack SS, Kempf Bielack B, Delling G *et al.:*** Prognostic factors in high–grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1 702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776–790.
4. **Bacci G, Ferrari S, Longhi A *et al.:*** Pattern of relapse in patients with osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2001:32–38.
5. **Kempf Bielack B, Bielack SS, Jürgens H *et al.:*** Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005;23:559–568.
6. **Rodríguez GC, Shah N, McCarville MB *et al.:*** Outcome after local recurrence of osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience (1970–2000). *Cancer* 2004:1928–1935.
7. **Leary SES, Wozniak AW, Billups CA *et al.:*** Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 2013;119: 2645–2653.
8. **Weeden S, Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AHM, Uscinska BM:** The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma. *Eur J Cancer* 2001:39–46.
9. **Kaste SC, Neel MN, Rao BN, Thompson VF, Pratt CB:** Complications of limb–sparing procedures using endoprosthetic replacements about the knee for pediatric skeletal sarcomas. *Pediatr Radiol* 2001:62–71.
10. **Viano AM, Gronemeyer SA, Haliloglu M, Hoffer FA:** Improved MR imaging for patients with metallic implants. *Magnetic Resonance Imaging* 2000:287–295.
11. **Bacci G, Ferrari S, Mercuri M *et al.:*** Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma. 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 1998:230–236.
12. **Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R *et al.:*** Relationship of chemotherapy–induced necrosis and sur-

gical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994:2699–2705.
13. **Meyers PA, Gorlick R, Heller G *et al.:*** Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan–Kettering (T12) protocol. *J Clin Oncol* 1998;16:2452–2458.
14. **Bacci G, Ferrari S, Tienghi A *et al.:*** A comparison of methods of loco–regional chemotherapy combined with systemic chemotherapy as neoadjuvant treatment of osteosarcoma of the extremity. *Eur J Surg Oncol* 2001:98–104.
15. **Jaffe N, Frei E, Traggis D, Bishop Y:** Adjuvant methotrexate and citrovorum–factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Engl J Med* 1974;291:994–997.
16. **Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD *et al.:*** Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival–a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633–638.
17. **Briccoli A, Rocca M, Salone M *et al.:*** Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005:1721–1725.
18. **Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M *et al.:*** Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long–term survival. *J Clin Oncol* 2003:710–715.
19. **Mizuno T, Taniguchi T, Ishikawa Y *et al.:*** Pulmonary metastasectomy for osteogenic and soft tissue sarcoma: who really benefits from surgical treatment? *Eur J Cardio–Thorac Surg* 2013;43:795–799.
20. **Su WT, Chewning J, Abramson S *et al.:*** Surgical management and outcome of osteosarcoma patients with unilateral pulmonary metastases. *J Pediatr Surg* 2004:418–423.
21. **McCarville MB, Kaste SC, Cain AM, Goloubeva O, Rao BN *et al.:*** Prognostic factors and imaging patterns of recurrent pulmonary nodules after thoracotomy in children with osteosarcoma. *Cancer* 2001:1170–1176.
22. **Kayton ML, Huvos AG, Casher J *et al.:*** Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006:200–206.
23. **Parida L, Fernández PI, Uffman J, Davidoff AM, Gold R *et al.:*** Thoracoscopic resection of computed tomography–localized lung nodules in children. *J Pediatr Surg* 2013;48: 750–756.
24. **Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA *et al.:*** Aerosol granulocyte macrophage–colony stimulating factor: a low toxicity, lung–specific biological therapy in patients with lung metastases. *Clin Cancer Res* 1999;5:2316–2323.
25. **Rao RD, Anderson PM, Arndt CAS, Wettstein PJ, Markovic SN:** Aerosolized granulocyte macrophage colony–stimulating factor (GM–CSF) therapy in metastatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:493–498.
26. **Arndt CAS, Koshkina NV, Inwards CY *et al.:*** Inhaled granulocyte–macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma: effects on disease–free survival and immunomodulation. A report from the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res* 2010;16:4024–4030.
27. **Jia SF, Worth LL, Densmore CL, Xu B, Duan X *et al.:*** Aerosol gene therapy with PEI: IL–12 eradicates osteosarcoma lung metastases. *Clin Cancer Res* 2003:3462–3468.
28. **Duan X, Zhou Z, Jia SF, Colvin M, Lafleur EA *et al.:*** Interleukin–12 enhances the sensitivity of human osteosarcoma cells to 4–hydroxycyclophosphamide by a mechanism involving the Fas/Fas ligand pathway. *Clin Cancer Res* 2004:777–783.
29. **Densmore CL, Kleinerman ES, Gautam A *et al.:*** Growth suppression of established human osteosarcoma lung metastases in mice by aerosol gene therapy with PEI–p53 complexes. *Cancer Gene Ther* 2001:619–627.
30. **Knight V, Kleinerman ES, Waldrep JC, Giovanella BC, Gilbert BE *et al.:*** 9–nitrocamptothecin liposome aerosol treatment of human cancer subcutaneous xenografts and pulmonary cancer metastases in mice. *Ann NY Acad Sci* 2000: 151–163.
31. **Chou AJ, Gupta R, Bell MD, Riewe KOD, Meyers PA *et al.:*** Inhaled lipid cisplatin (ILC) in the treatment of patients with relapsed/progressive osteosarcoma metastatic to the lung. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:580–586.
32. **Harris MB, Cantor AB, Goorin AM *et al.:*** Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease *versus* patients previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:87–92.
33. **Kung FH, Pratt CB, Vega RA *et al.:*** Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. *Cancer* 1993;71:1898–1903.
34. **Gentet JC, Brunat Mentigny M, Demaille MC *et al.:*** Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. A phase II study of the French Society of Paediatric Oncology. *Eur J Cancer* 1997;33:232–237.
35. **Rodríguez GC, Daw NC, Kaste SC *et al.:*** Treatment of refractory osteosarcoma with fractionated cyclophosphamide and etoposide. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2002;24:250–255.
36. **Qi WX, He AN, Tang LN, Shen Z, Lin F *et al.:*** Efficacy and safety of gemcitabine–docetaxel combination therapy for recurrent or refractory high–grade osteosarcoma in China: a retrospective study of 18 patients. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42: 427–431.
37. **Rapkin L, Qayed M, Brill P *et al.:*** Gemcitabine and docetaxel (GEMDOX) for the treatment of relapsed and refractory pediatric sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59: 854–858.
38. F**ox E, Patel S, Wathen JK *et al.:*** Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist* 2012;17 (321):e2–e9.
39. **Chuk MK, Aikin A, Whitcomb T *et al.:*** A phase I trial and pharmacokinetic study of a 24–hour infusion of trabectedin (Yondelis®, ET–743) in children and adolescents with relapsed or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:865–869.
40. **Malempati S, Weigel B, Ingle AM *et al.:*** Phase I/II Trial and Pharmacokinetic Study of Cixutumumab in Pediatric Patients with Refractory Solid Tumors and Ewing Sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:256–262.
41. **Gorlick R, Huvos AG, Heller G *et al.:*** Expression of HER2/erbB–2 correlates with survival in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2781–2788.
42. **Anninga JK, van de Vijver MJ, Cleton JAM *et al.:*** Overexpression of the HER–2 oncogene does not play a role in high–grade osteosarcomas. *Eur J Cancer* 2004;40:963–970.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

43. **Ebb D, Meyers P, Grier H *et al.:*** Phase II trial of trastuzumab in combination with cytotoxic chemotherapy for treatment of metastatic osteosarcoma with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2545–2551.
44. **Goldsby RE, Fan TM, Villaluna D *et al.:*** Feasibility and dose discovery analysis of zoledronic acid with concurrent chemotherapy in the treatment of newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Eur J Cancer* 2013;49:2384– 2391.
45. **Berger M, Grignani G, Giostra A *et al.:*** 153 Samarium–EDTMP administration followed by hematopoietic stem cell support for bone metastases in osteosarcoma patients. *Ann Oncol* 2012;23:1899–1905.
46. **Aung L, Gorlick R, Healey JH *et al.:*** Metachronous skeletal osteosarcoma in patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for non–metastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol* 2003:342–348.

Capítulo 14

Nuevos fármacos y estado actual de la investigación en el tratamiento del osteosarcoma: nuevas ideas para una vieja enfermedad

Alexander J. Chou, Paul A. Meyers

INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma (OS) no es una enfermedad nueva, pues ha sido identificada en restos humanos momificados encontrados en Hawaii, Egipto, Perú y Suiza,[1] y en registros fósiles que datan del periodo Jurásico.[2] Previo al uso de quimioterapia, que se inició en la década de 1960, los pacientes diagnosticados con OS fallecían meses después del diagnóstico. En la actualidad 70% de los pacientes con enfermedad no metastásica pueden ser curados; sin embargo, la historia es diferente en aquellos con enfermedad metastásica, en quienes la supervivencia es de 20%, como máximo. Además, para 30% de los pacientes que recaen después de presentarse inicialmente con enfermedad localizada la supervivencia sigue siendo baja.[3,4] En este capítulo se revisará el tratamiento sistémico actual para el osteosarcoma y se comentarán nuevas estrategias terapéuticas.

BIOLOGÍA DEL OSTEOSARCOMA

La biología será la guía para el desarrollo de nuevos tratamientos para el OS, por lo que en este capítulo se hará una breve revisión de la misma. El OS se caracteriza por células fusiformes malignas rodeadas de osteoide maligno. A diferencia de otros sarcomas (como el sarcoma de Ewing o el sarcoma sinovial), las células tumorales del osteosarcoma contienen cariotipos desequilibrados y alteraciones en muchas vías genéticas. Entre las múltiples alteraciones citogenéticas reportadas están las ganancias consistentes en el cromosoma 1, la pérdida del cromosoma 9 y la pérdida de heterocigosidad en varios cromosomas. Esta inestabilidad cromosómica característica lleva a múltiples poblaciones celulares diferentes dentro del mismo tumor, lo cual puede resultar en el rápido surgimiento de resistencia a la quimioterapia con el tiempo. Por otro lado, se sabe que dos importantes vías supresoras de tumor, como p53 y Rb, participan en la patogénesis del osteosarcoma.[5,6] La vía del p53 desempeña un papel principal en la respuesta celular al daño del DNA.[7] Las alteraciones en p53 permiten a las células proliferar a pesar de los rigurosos controles internos del ciclo celular. A través del factor de transcripción E2F el Rb regula la progresión del ciclo celular.[8] La vía Wnt/LRP–5 participa en interacciones entre las células durante la embriogénesis. Hay una correlación significativa entre la expresión de LRP–5 y una peor supervivencia libre de eventos en los pacientes con OS. Los pacientes con expresión de LRP–5 mantienen un riesgo mayor de desarrollar metástasis. Se ha demostrado de forma experimental que bloquear la señalización Wnt/LRP–5 detiene la invasividad del tumor.[9]

Varios síndromes genéticos están asociados con el desarrollo de osteosarcoma, los cuales pudieran dar idea de su patogénesis. Dichos síndromes incluyen el de Li–Fraumeni (trastorno autosómico dominante con mutación germinal del gen p53), el de Rothmund–Thomson

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(trastorno autosómico recesivo con un perfil clínico heterogéneo y una mutación en el gen RECQL4), el de Werner (mutación en el gen WRN [RECQL3]) y el de Bloom (mutaciones en el gen BLM [RECQL2]). Los pacientes con retinoblastoma hereditario tienen una alta incidencia de osteosarcoma. Esta predisposición se caracteriza por una mutación germinal del gen RB1; se ha demostrado que la inactivación de estos genes supresores de tumor (RB1, p53, p14, p15, p16, wwox, FGFR2, BUB3 y RECQL4) y la sobreexpresión de oncogenes (c–myc, FOS, HER2/neu, RUNX2, CDC5L, VEGFA, PIM1, E2F3, TWIST, MET, PRIM1, CDK4, MDM2, COPS3, PMP22 y MAPK7) también contribuye al desarrollo de osteosarcoma.[10–12]

Diversos investigadores han tratado de identificar una "célula madre" para el osteosarcoma y, aunque es probable que el OS surja del linaje osteoprogenitor, dicha célula madre del OS aún no ha sido identificada.[13] Además de esto, en el OS se han identificado otros eventos oncogénicos, como la sobreexpresión de c–fos, deleciones en el inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A; también conocido como $p16^{INK4A}$) y la amplificación de la cinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4),[14–17] entre otros. Es poco claro si una alteración en alguna de estas vías es el evento primario que incita al desarrollo del osteosarcoma o si se trata de un evento aún no identificado lo que lleva a estos cambios. Lo que se sabe es que al comparar las muestras de la biopsia del primario con las de la resección posterior de las metástasis de un mismo paciente los tumores pueden activar (o desactivar) vías no observadas en la biopsia inicial.[18,19]

Dada la complejidad de estos hallazgos, no se han identificado ni uno ni dos "golpes" como los eventos clave iniciadores que lleven al desarrollo del osteosarcoma. Esto conlleva a algunas de las dificultades en el desarrollo de tratamientos más "dirigidos" para el OS. Esta complejidad tumoral puede contar no sólo para el comportamiento agresivo del OS, sino que, en parte, también explica la resistencia a la quimioterapia observada en estos tumores.

TRATAMIENTO SISTÉMICO ACTUAL DEL OSTEOSARCOMA

El tratamiento multimodal es la regla de oro para los pacientes con OS. Históricamente 90% de los pacientes que se someten únicamente a cirugía como tratamiento del OS tendrán recurrencia a distancia de la enfermedad meses después del diagnóstico inicial, en especial en los pulmones. Los esquemas de quimioterapia combinada introducidos en la década de 1970 (como los ensayos Conpadri y Compadri) mejoraron drásticamente la supervivencia en osteosarcoma. Actualmente el equipo terapéutico entero de la terapia contra el cáncer es utilizado en un esfuerzo por curar esta enfermedad, incluyendo cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapia génica y terapias dirigidas al microambiente del tumor. Sin embargo, la piedra angular de estos esfuerzos es el tratamiento sistémico.

Los agentes convencionales de quimioterapia con la actividad más alta en OS como agentes únicos incluyen metotrexato (en dosis altas, 30 a 40%), cisplatino (~30%), doxorrubicina (30 a 40%) e ifosfamida (~30%).[20] Pero rápidamente se aprendió que los esquemas con un solo agente no lograban la supervivencia a largo plazo ante la presencia de osteosarcoma. El tratamiento óptimo depende de combinaciones efectivas de varios de estos agentes. Los ensayos con quimioterapia combinada usando metotrexato y doxorrubicina, como la columna vertebral del esquema terapéutico, demostraron supervivencias libres de recaída de aproximadamente 60%.[20] Los ensayos que emplearon una combinación de metotrexato y cisplatino demostraron en forma consistente tasas de respuesta de 60%.

Los ensayos clínicos aleatorizados realizados por Link y col. y Eilber y col en la década de 1980 establecieron con seguridad el papel pivote de la quimioterapia sistémica en el tratamiento del OS.[21,22] Los esquemas combinados recientes ofrecen 10 semanas de quimioterapia de inducción (o prequirúrgica). Luego, el paciente se somete a resección del tumor primario. Después de una recuperación de dos a tres semanas los pacientes reciben 20 semanas adicionales de quimioterapia de "mantenimiento" (o posquirúrgica). La quimioterapia neoadyuvante para OS se desarrolló en la década de 1970, cuando las prótesis hechas a la medida para procedimientos de salvamento de la extremidad tomaban entre seis y ocho semanas de fabricación,[23] por lo que la quimioterapia servía como un puente en el tiempo entre el diagnóstico y el momento en que la cirugía podía ser realizada. Ahora las prótesis modulares permiten realizar la cirugía definitiva incluso en el momento del diagnóstico.

El esquema quimioterapéutico más usado consiste en cisplatino, doxorrubicina y altas dosis de metotrexato (quimioterapia "MAP"). Hasta 75% de los pacientes con osteosarcoma no metastásico tratados con quimioterapia MAP y resección quirúrgica agresiva pueden esperar una supervivencia libre de recaída a largo plazo, según los estudios actuales.[5] Los pacientes con enfer-

medad metastásica en el momento del diagnóstico recibirán el mismo esquema general de tratamiento (quimioterapia prequirúrgica, resección de todos los sitios con enfermedad seguida de quimioterapia posquirúrgica); desafortunadamente, la probabilidad de supervivencia libre de recaída a largo plazo para estos pacientes es de menos de 20%.

La ifosfamida, especialmente en combinación con etopósido, puede producir tasas de respuesta de 30 a 40% en pacientes con enfermedad recurrente y metastásica.[3,24] Debido a ello, se pensó que el empleo de esta combinación en primera línea mejoraría el pronóstico. Sin embargo, los datos que apoyan el empleo de esta combinación en el momento del diagnóstico inicial han sido confusos. El estudio *Intergroup–0133* (INT–0133), el más grande estudio realizado para osteosarcoma en EUA en la década de 1990, no demostró ningún beneficio con la adición de ifosfamida al esquema de quimioterapia estándar MAP. Incluso el *Children's Oncology Group* (COG), con una base de cisplatino, doxorrubicina y metotrexato, condujo tres estudios piloto que evaluaron la viabilidad de la intensificación de doxorrubicina e ifosfamida: el estudio Pilot 1 se enfocó en la intensificación de la dosis de doxorrubicina con apoyo del cardioprotector dexrazoxano; el estudio Pilot 2 agregó ifosfamida a la dosis intensificada de doxorrubicina con apoyo de dexrazoxano y el estudio Pilot 3 evaluó la viabilidad de la intensificación de la dosis de ifosfamida y etopósido.

Estos estudios mostraron que la intensificación de la dosis sólo fue viable para la doxorrubicina y la ifosfamida en pacientes con OS,[25] concluyendo que se necesitaban estudios adicionales para demostrar cualquier grado de mejoría sobre los esquemas ya existentes. En contraste, algunos estudios concurrentes de varios grupos cooperativos europeos sugirieron una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad con la adición de ifosfamida a la quimioterapia estándar de tres fármacos MAP.[26,27]

En 2005, en un intento por resolver el conflicto entre estos estudios, el *Children's Oncology Group* y varios grupos cooperativos europeos se unieron e iniciaron el más grande esfuerzo de investigación internacional coordinada que existe para osteosarcoma: el estudio EURAMOS–1. Este ensayo clínico prospectivo y aleatorizado esperaba dar respuestas de forma definitiva:

1. Si la adición de ifosfamida y etopósido a la quimioterapia posquirúrgica con cisplatino, doxorrubicina y metotrexato mejoraba la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global en los pacientes con OS resecable y una mala respuesta histológica (< 90% de necrosis) a 10 semanas de quimioterapia prequirúrgica.
2. Si la adición de interferón alfa–2b pegilado como terapia de mantenimiento después de la quimioterapia posquirúrgica con cisplatino, doxorrubicina y metotrexato mejoraba la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global en pacientes con OS resecable y una buena respuesta histológica (> 90% de necrosis) a 10 semanas de quimioterapia prequirúrgica.

El estudio fue cerrado en junio de 2011, cuando los objetivos requeridos para cada paciente fueron reunidos para todo el estudio. El análisis inicial del grupo de estudio EURAMOS sugirió que la adición de interferón alfa–2b no confirió una ventaja para la supervivencia.[28] Será necesario un seguimiento posterior de este grupo de pacientes para llegar a una conclusión firme. La pregunta relacionada con la adición de ifosfamida y etopósido a los pacientes con mala respuesta sigue abierta.

RESUMEN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO ACTUAL PARA EL OSTEOSARCOMA

Los pacientes con osteosarcoma localizado recién diagnosticados deben recibir tratamiento con quimioterapia combinada usando un esquema que contenga al menos tres fármacos (la combinación MAP es el esquema más utilizado). Este esquema puede alcanzar una supervivencia libre de eventos a cinco años de al menos 65 a 70% en los pacientes con enfermedad localizada. El estudio EURAMOS–1 se construyó sobre la piedra angular de la combinación de estos tres fármacos e incluyó interferón alfa para buenos respondedores a la quimioterapia prequirúrgica y la combinación de ifosfamida con etopósido para los malos respondedores a la quimioterapia prequirúrgica. Aunque la adición de interferón a los buenos respondedores no confirió una ventaja para la supervivencia, la pregunta de si la adición de ifosfamida y etopósido mejoraba la supervivencia de los pacientes con mala respuesta aún sigue sin ser respondida. Si se dispone del fármaco (como en México y algunos países europeos), la adición de mifamurtida a la quimioterapia estándar con MAP es segura y razonable (el caso de la mifamurtida se discutirá en una sección posterior).

De forma típica, los pacientes con osteosarcoma metastásico recibirán el mismo esquema terapéutico que

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aquellos con enfermedad localizada (quimioterapia MAP). Aunque la mayoría de los pacientes responderán a la quimioterapia MAP, el pronóstico final continúa siendo malo para este subgrupo de pacientes. No hay tratamientos adyuvantes probados que hayan mejorado el pronóstico hasta ahora, pero el reclutamiento en ensayos clínicos apropiados es una opción.

Asimismo, sigue faltando un esquema de tratamiento "estándar" que sea ampliamente aceptado en pacientes cuyo tumor no responda al tratamiento de primera línea o en aquellos con recaída. Debido a que el OS recurrente tiene más probabilidad de ser resistente a los agentes previamente administrados, es necesario atender varios factores para guiar las opciones de tratamiento. Dichos factores incluyen el tratamiento previo otorgado, los sitios de recaída y el tiempo de la recurrencia. Un abordaje razonable en la enfermedad recidivante incluye la cirugía de todos los sitios de metástasis si es posible. Sigue siendo cierto que la enfermedad no resecable no es curable. La quimioterapia sistémica, en el escenario de la recaída, persiste como un tema de gran debate. Algunos investigadores han demostrado que una quimioterapia de segunda línea pudiera mejorar el pronóstico, especialmente en aquellos que aún no hubieran recibido ifosfamida.[3,29] Sin embargo, estos hallazgos no fueron consistentes en todos los estudios en enfermedad recidivante.[4,30] Varios estudios sugieren que un paciente con un nódulo pulmonar solitario diagnosticado más de 24 meses después del diagnóstico inicial puede ser tratado de forma efectiva con resección de la enfermedad recidivante y observación estrecha.[30] Los pacientes con un intervalo libre de recaída corto (< 24 meses desde el diagnóstico inicial) y un solo sitio de recurrencia de la enfermedad pudieran beneficiarse con la quimioterapia sistémica y la resección agresiva de todas las áreas conocidas afectadas por tumor.[3,30] La ifosfamida (en dosis de 9 a 14 g/m^2) en combinación con etopósido debería ser considerada especialmente en los casos en los que ifosfamida aún no ha sido utilizada. La ifosfamida en dosis altas pudiera estar justificada en el escenario de la recaída, debido a que su efectividad parece ser de alguna manera dependiente de la dosis.[24,31]

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PROMETEDORAS PARA OSTEOSARCOMA

Durante varias décadas la supervivencia de los pacientes con OS ha alcanzado una meseta a pesar de los rápidos avances en la terapia de soporte, las técnicas quirúrgicas y el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Los agentes quimioterapéuticos convencionales ya han sido utilizados hasta su máximo efecto benéfico en el OS y no se han observado mejorías sobre el esquema estándar con MAP, pese a los intentos hechos en todo el mundo.

Los agentes citotóxicos convencionales actualmente empleados en el tratamiento del OS fueron descubiertos hace más de 20 años, sin contar con el beneficio del entendimiento de la biología del tumor. Por ello, estos agentes se caracterizan por su estrecho índice terapéutico y su uso se ve limitado por sus altos perfiles de toxicidad. El desarrollo de nuevos fármacos ha cambiado de agentes quimioterapéuticos indiscriminados, como la ifosfamida, a fármacos más "dirigidos", como los inhibidores moleculares de cinasas de proteínas y los anticuerpos monoclonales.

Los esfuerzos para entender mejor los papeles de las vías de supresión de tumor, las vías de señalización celular y las proteínas aberrantemente expresadas desempeñarán un papel importante en el desarrollo de tratamientos más efectivos para el osteosarcoma.

Hay nuevos agentes que están siendo constantemente evaluados por su potencial papel en el tratamiento del osteosarcoma.

Algunos agentes prometedores no lograron demostrar beneficio. Aunque la justificación científica de estos agentes fuera lógica y los datos preclínicos apoyaran su uso en el OS, estos agentes no demostraron eficacia en las fases iniciales de pruebas, por lo que no se continuó en su investigación. Algunos de los agentes que finalmente no mostraron ser eficaces incluyen el pamoato de octréotide de acción prolongada[32,33] (un agente capaz de reducir las concentraciones séricos del factor–1 de crecimiento insulínico, un factor de crecimiento largamente sospechado de ser importante en el osteosarcoma) y la trabectedina[34] (un alcaloide de origen marino que interfiere con la función del DNA mediante diferentes mecanismos).

El trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor–2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER–2), se consideró alguna vez como un descubrimiento importante para el OS, ya que varios estudios demostraron que la sobreexpresión de HER–2 se correlacionaba con un mal pronóstico en un número considerable de pacientes con metástasis.

Aunque los pacientes pudieron recibir este agente de forma segura en combinación con quimioterapia, la adición de trastuzumab al arsenal terapéutico no resultó en una mejoría en la supervivencia de los pacientes con metástasis.[35]

INMUNOMODULADORES Y ANTICUERPOS MONOCLONALES

El muramil tripéptido fosfatidiletanolamina liposomal (MTP–PE o mifamurtida), un inmunomodulador que activa los monocitos y los macrófagos para volverlos tumorales, fue encontrado altamente activo contra el OS en modelos animales. Un ensayo clínico de fase III (INT–0133), que incorporó mifamurtida al tratamiento de primera línea, demostró una mejoría estadísticamente significativa (una reducción en casi una tercera parte en el riesgo de muerte) en la supervivencia global de los pacientes con enfermedad localizada.[36] Los datos del estudio INT–0133 también demostraron una tendencia hacia la mejoría en la supervivencia en los pacientes con metástasis que recibieron mifamurtida.[37] Estos datos llevaron a su aprobación para usarlo en el OS localizado en pacientes de Europa y México.

El tratamiento con anticuerpos monoclonales (MoAb) es una modalidad de tratamiento aceptada para diversos cánceres, con múltiples MoAb aprobados para tumores sólidos en adultos, incluidos el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el carcinoma de células escamosas y el melanoma.[38,39] A diferencia de la quimioterapia convencional o la radioterapia, los MoAb no son mielosupresores y por lo general tienen poca toxicidad a largo plazo. Estas consideraciones son críticas para los niños y para los pacientes con recaída. La farmacocinética y la toxicidad de los anticuerpos IgG1 humanizados han sido ampliamente estudiadas. Además, los anticuerpos pueden acarrear cargas citotóxicas, sea de forma inmunitaria, por radioisótopos, por toxinas o por enzimas, con lo que se incrementan las opciones de los tratamientos dirigidos. De particular interés en el osteosarcoma son los anticuerpos monoclonales dirigidos contra GD2, un ganglióside que se expresa en 88% de los osteosarcomas[40] y rara vez se expresa en tejidos normales, excepto en las neuronas, las células de la piel y las fibras nerviosas de conducción del dolor. Este antígeno es genéticamente estable y relativamente inerte en la membrana celular. La expresión tumoral de GD2 rara vez se pierde, incluso después de una recaída en pacientes previamente tratados con anti–GD2.[41,42] Mientras que la mayor experiencia clínica con el tratamiento anti–GD2 es en el neuroblastoma, los anticuerpos anti–GD2 también se han probado en pacientes con melanoma,[43–45] sarcomas,[45,46] cáncer pulmonar de células pequeñas[47] y tumores cerebrales[48] como inyección intravenosa y como terapia compartimental mediante reservorios de Ommaya.[49] Debido a la extensa experiencia ya reunida en el empleo de anticuerpos anti–GD2 y a su potencial papel como tratamiento inmunitario en el osteosarcoma, tanto el *Children's Oncology Group* como los investigadores del *Memorial Sloan–Kettering Cancer Center* planean protocolos de tratamiento que incorporen anticuerpos anti–GD2 como primera línea y en situaciones de recurrencia. Estos protocolos deberán estar disponibles para reclutar pacientes el presente año.

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE LAS CINASAS DE TIROSINA Y DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR

Sigue habiendo mucho interés en los inhibidores del receptor de las cinasas de tirosina. Las estrategias que inhiben la señalización del factor 1 de crecimiento insulínico (IGF–1) son particularmente interesantes en el osteosarcoma. Siempre ha habido una relación entre el desarrollo del OS y el crecimiento.[50] El IGF–1, un regulador muy importante del crecimiento de los tejidos normales, ha sido encontrado consistentemente como mitogénico en los modelos de laboratorio de OS.[51] Además, el receptor del IGF–1 (IGF–1R) se expresa en cantidades abundantes en las células del OS, lo que indica que la inhibición del receptor o de su vía de señalización pudiera ser una estrategia efectiva en el osteosarcoma.[52] Como se mencionó previamente, un intento temprano por suprimir el eje del IGF–1 fue un estudio de fase 1 que utilizó sandostatina para suprimir las concentraciones séricas del IGF–1. Por desgracia, estos estudios demostraron que la supresión de las concentraciones séricas del IGF–1 no produjo ninguna respuesta tumoral incluso cuando se le combinó con tamoxifeno.[33] Es probable que la sola supresión de las concentraciones séricas del IGF–1 sea clínicamente ineficaz, debido a la redundante secreción autocrina y paracrina de factores de crecimiento y vías de señalización.[53] Por ello, apuntar hacia el receptor de los factores de crecimiento podría resultar en una mejor inhibición de la vía de transducción de la señal del IGF–1, llevando a citotoxicidad. Varios nuevos antagonistas del IGF–1R (de anticuerpos monoclonales a pequeñas moléculas inhibitorias) están siendo investigados en estudios de fases I y II para sarcomas. El robatumumab (SCH717454) es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, dirigido contra el IGF–1R. La regresión y la inhibición del tumor se han demostrado *in vitro*.[54] Los reportes preliminares indicaron que los pacientes con OS tuvieron una

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enfermedad más estable, mientras que aquellos con sarcoma de Ewing tuvieron respuestas objetivas, aunque de corta duración.[55] De forma similar, el cixutumumab (IMC–A12) demostró una notable actividad *in vitro,* pero en OS se apreciaron respuestas objetivas muy pequeñas.[56–58] Aunque la justificación científica para su uso es considerable, el papel que los inhibidores de IGF–1R tienen en el OS sigue siendo indefinido hasta el momento.

Dada la redundancia y la complejidad de la señalización celular, otros receptores de las cinasas de tirosina que participan en la patogénesis del OS podrían ofrecer objetivos atractivos para el desarrollo de fármacos. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) está siendo reconocido cada vez más como un blanco potencial de tratamiento en el OS pediátrico, ya que hay estudios que han mostrado que la expresión de VEGF se correlaciona con metástasis y mal pronóstico.[59–61] Varios inhibidores de la vía del VEGF ya están disponibles y están siendo sometidos a pruebas preclínicas y en los primeros estudios de fases I y II. El sorafenib, un inhibidor de múltiples cinasas (incluyendo al receptor del VEGF), mostró ser prometedor en las pruebas *in vitro,*[62] por lo que rápidamente fue movido para ser probado en estudios de fases I y II por el *Children's Oncology Group.* De particular interés fue un reporte realizado por Grignani y col., en el que informaron que en una cohorte de 35 pacientes con osteosarcoma incluidos en un ensayo de fase II, en el que se utilizó sorafenib, 14% tuvieron respuestas objetivas y 29% presentaron enfermedad estable.[63] Debido a estos resultados alentadores, ahora hay un intenso interés por desarrollar el sorafenib como un tratamiento adyuvante para el osteosarcoma.

Otra táctica que se está intentando consiste en apuntar a las vías intracelulares. Identificar las vías de transducción de señales celulares encargadas del comportamiento maligno en el OS pudiera llevar al desarrollo de agentes con mejor especificidad tumoral y eficacia terapéutica. Una vía que ha sido sujeto de intenso estudio es la vía del blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR). Esta vía de transducción de señales ha dictado el crecimiento y la diferenciación celular en una variedad de tumores sólidos, incluido el OS.[64,65] Los estudios preclínicos sugirieron que la vía del mTOR pudiera ser un blanco potencialmente efectivo en el OS.[66] La rapamicina se ha utilizado durante décadas como un inmunosupresor en trasplantes de órganos sólidos y tiene una amplia disponibilidad. De mayor interés son varios análogos nuevos de rapamicina (en general con menos toxicidad que la rapamicina misma) que han completado ensayos clínicos en sarcomas. Uno de los más estudiados hasta ahora es ridaforolimus, el cual mostró datos de eficacia en un ensayo clínico aleatorizado de fase II que incluyó pacientes con osteosarcoma.[67] Recientemente se reportó un ensayo aleatorizado de fase III terminado que usó ridaforolimus. En este estudio se incluyeron 50 pacientes con osteosarcoma; la mitad recibieron el fármaco en estudio y la otra mitad placebo. El ensayo demostró un pequeño efecto de ridaforolimus al mejorar la supervivencia libre de progresión.[68] Los análogos de rapamicina aún están en ensayos clínicos como agentes únicos y en combinación. Se está en una impaciente espera de los resultados definitivos de estos ensayos para poder determinar su papel en el tratamiento del osteosarcoma. Otra vía intracelular de interés es la de las proteincinasas activadas por mitógenos vía receptor extracelular de cinasa (MAPK/ERK). Varios receptores significativos del factor de crecimiento implicados en la patogénesis del OS (incluidos el IGF–1 y VEGF) ejecutan sus efectos a través de esta vía.[69] Es razonable pensar que el bloqueo de esta vía es de relevancia para el OS. Varios agentes que bloquean las proteínas de señalización (como RAS/RAF y MEK) en la cascada de MAPK/ERK están en desarrollo y todavía se espera su uso en el OS.

TRATAMIENTO DIRIGIDO AL MICROAMBIENTE DEL TUMOR

Otra vía prometedora en investigación ha sido el tratamiento dirigido al microambiente del tumor. Los estudios recientes han demostrado la importancia del microambiente del tumor en el cáncer. Usando microarreglos, Stephan y col. demostraron una firma característica de expresión genética específica que diferencia a los tumores quimiosensibles de los quimiorresistentes. Todavía de mayor interés es el hecho de que los genes involucrados en la respuesta a fármacos incluyen aquellos que son importantes para el microambiente tumoral.[70] Guise y col. han aclarado más la interacciones entre el tumor y su microambiente, específicamente en el hueso.[71,72] Debido a que estas interacciones locales entre el microambiente y el tumor pudieran fomentar el crecimiento tumoral y las metástasis, una estrategia terapéutica dirigida al microambiente del tumor pudiera ser particularmente efectiva en el OS. Los objetivos de interés incluyen el sistema del activador del receptor del factor nuclear κ–B (RANK), del ligando de RANK (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG). El sistema RANK–RANKL–OPG es importante para el mantenimiento del metabolismo óseo normal.[73,74] Los estudios

recientes sugieren que el sistema RANK–RANKL pudiera contribuir a la patogénesis del OS[75] y así, el hecho de interferir con este sistema, representa otra potencial estrategia terapéutica. En modelos *in vitro* los bifosfonatos tienen la capacidad de inhibir el crecimiento tumoral e interrumpir sus interacciones con el microambiente.[76,77] Un estudio de fase II, recién conducido en el *Memorial Sloan–Kettering Cancer Center,* demostró que los bifosfonatos se pueden administrar de forma segura en el contexto del tratamiento contra el OS.[78] El *Children's Oncology Group* también llevó a cabo un estudio utilizando un bifosfonato; los resultados demostraron nuevamente que era factible agregar bifosfonatos al tratamiento convencional del OS en los pacientes con metástasis.[79] Sin embargo, el hecho de si la adición de bifosfonatos a la quimioterapia clásica con MAP ofrece algún beneficio en la supervivencia, aún está por demostrarse.

NUEVOS MECANISMOS DE APORTE

Otra estrategia terapéutica emergente es el desarrollo de nuevos mecanismos de aporte o suministro. Las innovaciones en la formulación de medicamentos pudieran mejorar la eficiencia en el suministro de agentes quimioterapéuticos citotóxicos. Por ejemplo, la doxorrubicina encapsulada en liposomas ha mostrado ser un modo efectivo de aporte de doxorrubicina, así como seguridad en varios estudios.[80,81] Su actividad en sarcomas recidivantes sugiere que la doxorrubicina liposomal pudiera sortear los mecanismos de resistencia tumoral.[82] La doxorrubicina no es el único fármaco entregado por liposomas. Un estudio de fases Ib y IIa para establecer la seguridad y la eficacia de una formulación liposomal de cisplatino en aerosol (inhalación de cisplatino dirigido en lípidos de liberación sostenida, o SLIT®) en OS recidivante demostró que el cisplatino liposomal en aerosol es muy bien tolerado, incluso en pacientes muy tratados previamente. En este estudio se observó una enfermedad estable o mejor en 2 de 19 pacientes, mientras que otros dos pacientes con nódulos pulmonares solitarios lograron remisiones duraderas con toracotomías en etapas y un año de tratamiento.[83] Dados estos resultados prometedores, un estudio de fase II está en curso en varios centros de EUA para pacientes con recurrencia pulmonar resecable de osteosarcoma (identificador en ClinicalTrials.gov: NCT01650090). Para los pacientes con osteosarcoma esto pudiera representar un método nuevo y efectivo de suministrar una concentración local lo suficientemente alta de quimioterapia (en este caso de cisplatino) para sortear cualquier mecanismo de resistencia sin la inaceptable toxicidad sistémica. Con respecto a la terapia por inhalación, hay cierta preocupación acerca de que la aireación hasta los nódulos tumorales mismos pudiera ser baja. Pero en el caso de la recurrencia pulmonar del OS los propios nódulos suelen ser removidos cuando se diagnostican (es factible). Por ello, la efectividad de la terapia inhalada en el OS pudiera yacer en la prevención de la recurrencia pulmonar. Los agentes inhalados son particularmente atractivos porque ofrecen las ventajas de una toxicidad sistémica baja, un suministro dirigido a los sitios de enfermedad activa y una alta concentración local.[84] El inconveniente es la falta de eficacia en los sitios extrapulmonares. Los agentes inhalados que están en investigación activa incluyen interleucina 2 (carcinomas de células renales), interferón (cáncer pulmonar) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.[85–87]

CONCLUSIONES

A través de varias décadas el osteosarcoma pasó de ser de una enfermedad letal a otra en la cual la mayoría de los niños pueden ser curados. Los avances en las técnicas quirúrgicas y, lo más importante, en el tratamiento sistémico, han hecho esto posible. Aún persiste una gran insatisfacción porque no todos los pacientes pueden ser curados. Un mejor entendimiento de la biología de esta enfermedad definitivamente llevará al descubrimiento de tratamientos que tengan baja toxicidad y alta eficacia. Hemos visto destellos de esta esperanza con algunos inmunomoduladores, como el muramil tripéptido, y con agentes nuevos, como las nuevas generaciones de inhibidores de cinasas de proteínas y el suministro por inhalación de cisplatino liposomal. La colaboración internacional seguramente será necesaria en el esfuerzo por curar esta rara y mortal enfermedad en los niños.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REFERENCIAS

1. **Capasso L:** Antiquity of cancer. *J Int Cancer* 2005;113:2–13.
2. *Jurassic Docs.* http://wwwivanhoecom/science/story/2006/06/151ahtml2006.
3. **Chou AJ, Merola PR, Wexler LH *et al.:*** Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: the Memorial Sloan–Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 2005;104(10):2214–2221.
4. **Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M *et al.:*** Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long–term survival. *J Clin Oncol* 2003;21(4):710–715.
5. **Marina N, Gebhardt M, Teot L *et al.:*** Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist* 2004;9(4):422–441.
6. **Sandberg AA, Bridge JA:** Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: osteosarcoma and related tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;145(1):1–30.
7. **Bode AM, Dong Z:** Post–translational modification of p53 in tumorigenesis. *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):793–805.
8. **Classon M, Harlow E:** The retinoblastoma tumour suppressor in development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(12):910–917.
9. **McQueen P, Ghaffar S, Guo Y *et al.:*** The Wnt signaling pathway: implications for therapy in osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(8):1223–1232.
10. **Martin JW, Squire JA, Zielenska M:** The genetics of osteosarcoma. *Sarcoma* 2012;2012:627254.
11. **Ottaviani G, Jaffe N:** The etiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:15–32.
12. **Posthuma De Boer J, Witlox MA, Kaspers GJ *et al.:*** Molecular alterations as target for therapy in metastatic osteosarcoma: a review of literature. *Clin Exp Metastas* 2011;28(5):493–503.
13. **Gibbs CP, Kukekov VG, Reith JD *et al.:*** Stem–like cells in bone sarcomas: implications for tumorigenesis. *Neoplasia* 2005;7(11):967–976.
14. **Benassi MS, Molendini L, Gamberi G *et al.:*** Alteration of pRb/p16/cdk4 regulation in human osteosarcoma. *Int J Cancer* 1999;84(5):489–493.
15. **Wei G, Lonardo F, Ueda T *et al.:*** CDK4 gene amplification in osteosarcoma: reciprocal relationship with INK4A gene alterations and mapping of 12q13 amplicons. *J Int Cancer* 1999;80(2):199–204.
16. **Nielsen GP, Burns KL, Rosenberg A *et al.:*** CDKN2A gene deletions and loss of p16 expression occur in osteosarcomas that lack RB alterations. *Am J Pathol* 1998;153(1):159–163.
17. **David JP, Mehic D, Bakiri L *et al.:*** Essential role of RSK2 in c–Fos–dependent osteosarcoma development. *J Clin Invest* 2005;115(3):664–672.
18. **Ifergan I, Meller I, Issakov J *et al.:*** Reduced folate carrier protein expression in osteosarcoma: implications for the prediction of tumor chemosensitivity. *Cancer* 2003;98(9):1958–1966.
19. **Zhou H, Randall RL, Brothman AR *et al.:*** Her–2/neu expression in osteosarcoma increases risk of lung metastasis and can be associated with gene amplification. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(1):27–32.
20. **Link MP, Eilber F:** Osteosarcoma. En: Pizzo PA, Poplack DG (eds.): *Principles and practice of pediatric oncology.* 1ª ed. Filadelfia, J. B. Lippincott, 1989:689–711.
21. **Eilber FR, Rosen G:** Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *Sem Oncol* 1989;16(4):312–322.
22. **Link MP, Goorin AM, Miser AW *et al.:*** The effect of adjuvant chemotherapy on relapse–free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314(25):1600–1606.
23. **Rosen G, Marcove RC, Caparros B *et al.:*** Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979;43(6):2163–2177.
24. **Carli M, Passone E, Perilongo G *et al.:*** Ifosfamide in pediatric solid tumors. *Oncology* 2003;65(Suppl 2):99–104.
25. **Schwartz C, Wexler L, Devidas M *et al.:*** *Non–metastatic osteosarcoma: response–based augmentation of therapy.* Proceedings of the Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting 2006 (abstract 666).
26. **Bacci G, Ferrari S, Bertoni F *et al.:*** Long–term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli according to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma–2 protocol: an updated report. *J Clin Oncol* 2000;18(24):4016–4027.
27. **Fuchs N, Bielack SS, Epler D *et al.:*** Long–term results of the co–operative German–Austrian–Swiss Osteosarcoma Study Group's protocol COSS–86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998;9(8):893–899.
28. **Bielack SS, Whelan J, Marina N, Hook J, Jovic G *et al.:*** MAP plus maintenance pegylated interferon α–2b (MAPIfn) *vs.* MAP alone in patients with resectable high–grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: first results of the EURAMOS–1 "good response" randomization. *J Clin Oncol* 2013.
29. **Kempf Bielack B, Bielack SS, Jurgens H *et al.:*** Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005;23(3):559–568.
30. **Hawkins DS, Arndt C:** Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy. *Cancer* 2003;98(11):2447–2456.
31. **Kruh GD, Zeng H, Rea PA *et al.:*** MRP subfamily transporters and resistance to anticancer agents. *J Bioenerg Biomembr* 2001;33(6):493–501.
32. **Khanna C, Prehn J, Hayden D *et al.:*** A randomized controlled trial of octreotide pamoate long–acting release and carboplatin *vs.* carboplatin alone in dogs with naturally occurring osteosarcoma: evaluation of insulin–like growth factor suppression and chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2406–2412.
33. **Mansky PJ, Liewehr DJ, Steinberg SM *et al.:*** Treatment of metastatic osteosarcoma with the somatostatin analog OncoLar: significant reduction of insulin–like growth factor–1 serum levels. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(6):440–446.
34. **Laverdiere C, Kolb EA, Supko JG *et al.:*** Phase II study of ecteinascidin 743 in heavily pretreated patients with recurrent osteosarcoma. *Cancer* 2003;98(4):832–840.

35. **Ebb D, Meyers P, Grier H *et al.:*** Phase II trial of trastuzumab in combination with cytotoxic chemotherapy for treatment of metastatic osteosarcoma with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(20): 2545–2551.
36. **Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD *et al.:*** Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival–a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(4):633–638.
37. **Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD *et al.:*** Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2009;115(22):5339–5348.
38. **Boyiadzis M, Foon K:** Approved monoclonal antibodies for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8(8):1151–1158.
39. **Yan L, Hsu K, Beckman RA:** Antibody–based therapy for solid tumors. *Cancer J (Sudbury)* 2008;14(3):178–183.
40. **Heiner JP, Miraldi F, Kallick S *et al.:*** Localization of GD2–specific monoclonal antibody 3F8 in human osteosarcoma. *Cancer Res* 1987;47(20):5377–5381.
41. **Kramer K, Gerald WL, Kushner BH *et al.:*** Disialoganglioside GD2 loss following monoclonal antibody therapy is rare in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001;36(1):194–196.
42. **Kramer K, Gerald WL, Kushner BH *et al.:*** Disialoganglioside G(D2) loss following monoclonal antibody therapy is rare in neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 1998;4(9):2135–2139.
43. **Saleh MN, Khazaeli MB, Wheeler RH *et al.:*** Phase I trial of the chimeric anti–GD2 monoclonal antibody ch14.18 in patients with malignant melanoma. *Human Antibodies Hybridomas* 1992;3(1):19–24.
44. **Cheung NK, Lazarus H, Miraldi FD *et al.:*** Ganglioside GD2 specific monoclonal antibody 3F8: a phase I study in patients with neuroblastoma and malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1987;5(9):1430–1440.
45. **Choi BS, Sondel PM, Hank JA *et al.:*** Phase I trial of combined treatment with ch14.18 and R24 monoclonal antibodies and interleukin–2 for patients with melanoma or sarcoma. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55(7):761–774.
46. **Yeh SDJ, Casper ES, Cheung NKV *et al.:*** *Radioimmunoimaging of soft–tissue sarcoma with an anti–ganglioside monoclonal antibody 3F8.* 5th Asia & Oceania Congress of Nuclear Medicine & Biology Proceedings. 1992:104.
47. **Grant SC, Kostakoglu L, Kris MG *et al.:*** Targeting of small–cell lung cancer using the anti–GD2 ganglioside monoclonal antibody 3F8: a pilot trial. *Eur J Nuclear Med* 1996;23(2):145–149.
48. **Arbit E, Cheung NK, Yeh SD *et al.:*** Quantitative studies of monoclonal antibody targeting to disialoganglioside GD2 in human brain tumors. *Eur J Nuclear Med* 1995;22(5):419–426.
49. **Kramer K, Humm JL, Souweidane MM *et al.:*** Phase I study of targeted radioimmunotherapy for leptomeningeal cancers using intra–Ommaya 131–I–3F8. *J Clin Oncol* 2007;25 (34):5465–5470.
50. **Meyers PA, Gorlick R:** Osteosarcoma. *Pediatr Clin N Am* 1997:44(4):973–989.
51. **Pollak MN, Polychronakos C, Richard M:** Insulin–like growth factor I: a potent mitogen for human osteogenic sarcoma. *J Nat Cancer Institute* 1990;82(4):301–305.
52. **Burrow S, Andrulis IL, Pollak M *et al.:*** Expression of insulin–like growth factor receptor, IGF–1, and IGF–2 in primary and metastatic osteosarcoma. *J Surg Oncol* 1998;69(1):21–27.
53. **Benini S, Baldini N, Manara MC *et al.:*** Redundancy of autocrine loops in human osteosarcoma cells. *Int J Cancer* 1999;80(4):581–588.
54. **Kolb EA, Gorlick R, Houghton PJ *et al.:*** Initial testing (stage 1) of a monoclonal antibody (SCH 717454) against the IGF–1 receptor by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Pediatric Blood Cancer* 2008;50(6):1190–1197.
55. **Anderson PSK, Miller R *et al.:*** *Activity of SCH 717454 in subjects with relapsed osteosarcoma or Ewing's sarcoma (study P04720).* Londres, 2007.
56. **Houghton PJ, Morton CL, Gorlick R *et al.:*** Initial testing of a monoclonal antibody (IMC–A12) against IGF–1R by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Pediatric Blood Cancer* 2010;54(7):921–926.
57. **Kolb EA, Gorlick R, Maris JM *et al.:*** Combination testing (stage 2) of the anti–IGF–1 receptor antibody IMC–A12 with rapamycin by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Pediatric Blood Cancer* 2012;58(5):729–735.
58. **Malempati S, Weigel B, Ingle AM *et al.:*** Phase I/II trial and pharmacokinetic study of cixutumumab in pediatric patients with refractory solid tumors and Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30 (3):256–262.
59. **Charity RM, Foukas AF, Deshmukh NS *et al.:*** Vascular endothelial growth factor expression in osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2006;448:193–198.
60. **DuBois S, Demetri G:** Markers of angiogenesis and clinical features in patients with sarcoma. *Cancer* 2007;109(5):813–819.
61. **Lee J, Hoang B, Chou A *et al.:*** *Expression of vascular endothelial growth factor correlates with chemotherapy response in osteosarcoma patients.* American Association for Cancer Research Annual Meeting: Proceedings 2007(Abstract 3489).
62. **Keir ST, Maris JM, Lock R *et al.:*** Initial testing (stage 1) of the multi–targeted kinase inhibitor sorafenib by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Pediatric Blood Cancer* 2010;55(6):1126–1133.
63. **Grignani G, Palmerini E, Dileo P *et al.:*** A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high–grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 2012;23(2):508–516.
64. **Bjornsti MA, Houghton PJ:** The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4(5):335–348.
65. **Easton JB, Houghton PJ:** mTOR and cancer therapy. *Oncogene* 2006:25(48):6436–6446.
66. **Wan X, Mendoza A, Khanna C *et al.:*** Rapamycin inhibits ezrin–mediated metastatic behavior in a murine model of osteosarcoma. *Cancer Res* 2005;65(6):2406–2411.
67. **Chawla SP, Staddon AP, Baker LH *et al.:*** Phase II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus in patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2012;30(1):78–84.
68. **Demetri GD, Chawla SP, Ray Coquard I *et al.:*** Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus *vs.* placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2485–2492.
69. **Chandhanayingyong C, Kim Y, Staples JR *et al.:*** MAPK/ERK signaling in osteosarcomas, Ewing sarcomas and chondrosarcomas: therapeutic implications and future directions. *Sarcoma* 2012;2012:404810.
70. **Mintz MB, Sowers R, Brown KM *et al.:*** An expression signature classifies chemotherapy–resistant pediatric osteosarcoma. *Cancer Res* 2005;65(5):1748–1754.
71. **Guise TA, Yin JJ, Mohammad KS:** Role of endothelin–1 in osteoblastic bone metastases. *Cancer* 2003;97(3 Suppl): 779–784.
72. **O'Keefe RJ, Guise TA:** Molecular mechanisms of bone metastasis and therapeutic implications. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415(Suppl):S100–S104.
73. **Itoh Y, Tamai M, Yokogawa K *et al.:*** Involvement of multidrug resistance–associated protein 2 in *in vivo* cisplatin resistance of rat hepatoma AH66 cells. *Anticancer Res* 2002;22 (3):1649–1653.
74. **Wuyts W, van Wesenbeeck L, Morales Piga A *et al.:*** Evaluation of the role of RANK and OPG genes in Paget's disease of bone. *Bone* 2001;28(1):104–107.
75. **Wittrant Y, Lamoureux F, Mori K *et al.:*** RANKL directly induces bone morphogenetic protein–2 expression in RANK–expressing POS–1 osteosarcoma cells. *Int J Oncol* 2006;28(1):261–269.
76. **Ashton JA, Farese JP, Milner RJ *et al.:*** Investigation of the effect of pamidronate disodium on the *in vitro* viability of osteosarcoma cells from dogs. *Am J Vet Res* 2005;66(5):885–891.
77. **Ory B, Heymann MF, Kamijo A *et al.:*** Zoledronic acid suppresses lung metastases and prolongs overall survival of osteosarcoma–bearing mice. *Cancer* 2005;104(11):2522–2529.
78. **Meyers PA, Healey JH, Chou AJ *et al.:*** Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma. *Cancer* 2011;117(8):1736–1744.
79. **Goldsby RE, Fan TM, Villaluna D *et al.:*** Feasibility and dose discovery analysis of zoledronic acid with concurrent chemotherapy in the treatment of newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Eur J Cancer* 2013;49(10):2384–2391.
80. **Judson I, Radford JA, Harris M *et al.:*** Randomized phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) *versus* doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001;37(7): 870–877.
81. **Skubitz KM:** Phase II trial of pegylated–liposomal doxorubicin (Doxil) in sarcoma. *Cancer Invest* 2003;21(2):167–176.
82. **Alberts DS, Muggia FM, Carmichael J *et al.:*** Efficacy and safety of liposomal anthracyclines in phase I/II clinical trials. *Semin Oncol* 2004;31(6 Suppl 13):53–90.
83. **Chou AJ, Gupta R, Bell MD *et al.:*** Inhaled lipid cisplatin (ILC) in the treatment of patients with relapsed/progressive osteosarcoma metastatic to the lung. *Pediatric Blood Cancer* 2013;60(4):580–586.
84. **Rao RD, Markovic SN, Anderson PM:** Aerosol therapy for malignancy involving the lungs. *Curr Cancer Drug Targets* 2003;3(4):239–250.
85. **Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA *et al.:*** Aerosol granulocyte macrophage–colony stimulating factor: a low toxicity, lung–specific biological therapy in patients with lung metastases. *Clin Cancer Res* 1999;5(9):2316–2323.
86. **Khanna C, Anderson PM, Hasz DE *et al.:*** Interleukin–2 liposome inhalation therapy is safe and effective for dogs with spontaneous pulmonary metastases. *Cancer* 1997;79 (7):1409–1421.
87. **Skubitz KM, Anderson PM:** Inhalational interleukin–2 liposomes for pulmonary metastases: a phase I clinical trial. *Anti Cancer Drugs* 2000;11(7):555–563.

Capítulo 15

Osteosarcoma secundario

Ricardo J. Flores, Lisa L. Wang

INTRODUCCIÓN

Con el advenimiento del tratamiento multimodal y la alta proporción de pacientes que participan en ensayos clínicos, la supervivencia combinada a cinco años, para todas las neoplasias malignas de la infancia reportadas ha mejorado de menos de 50% a ser de 80% en las cuatro décadas previas, tal y como lo reporta el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Desenlaces Terminales (SEER), del *National Cancer Institute.* Esta mejoría drástica ha traído a la luz el espectro emergente de las secuelas a largo plazo en los supervivientes de cáncer. La recidiva del cáncer original es la principal causa de muerte en los supervivientes a cinco años, seguida de neoplasia maligna secundaria, insuficiencia cardiaca congestiva y complicaciones pulmonares. Sin embargo, hay una mortalidad significativa relacionada con complicaciones de los tratamientos hasta 25 años después del diagnóstico inicial del cáncer; para ese momento la tasa de muerte debida a una neoplasia maligna subsiguiente excede a la mortalidad por otras causas.[1] Los estudios previos han indicado que la incidencia acumulada de una neoplasia secundaria es de 3.2% a 20 años del diagnóstico original.[2] Los periodos de latencia de las neoplasias malignas secundarias pueden ser considerables, con intervalos de menos de seis a más de 20 años. Por ello con frecuencia pasan muchos años antes de que se presenten neoplasias secundarias, haciendo más difícil su caracterización, investigación y relación con posibles etiologías. Como se esperaría, los reportes actuales sobre neoplasias malignas secundarias reflejan las consecuencias de la práctica médica de hace varios años, dejando inciertas las futuras predicciones para los pacientes actuales.[3] De los tumores malignos secundarios el osteosarcoma es el más común en los primeros 20 años posteriores al diagnóstico de cáncer infantil. Se ha estimado que aproximadamente 8% de todos los osteosarcomas representan una segunda o tercera neoplasia maligna.[4,5] El incremento del riesgo de desarrollar un osteosarcoma secundario se relaciona con la exposición a radioterapia y está aparentemente relacionado con la dosis de la radiación.[6] La quimioterapia previa con agentes alquilantes y antraciclinas también se ha visto relacionada con el desarrollo de un osteosarcoma secundario.

Los pacientes con un particular riesgo elevado de desarrollar osteosarcoma secundario incluyen los que padecen retinoblastoma, sarcoma de Ewing y otros sarcomas de tejidos blandos previos. Por ejemplo, en una población de más de 4 000 niños tratados por algún tumor sólido, la incidencia acumulada en 20 años del desarrollo de osteosarcoma después del diagnóstico de sarcoma de Ewing se reportó de 6.7%.[7] De hecho, el riesgo de desarrollar osteosarcoma después de un sarcoma de Ewing primario es mayor que el riesgo de desarrollarlo después de un osteosarcoma primario tratado. Otras enfermedades importantes que están asociadas con un incremento del riesgo de desarrollar un osteosarcoma son la enfermedad ósea de Paget y algunas anormalidades genéticas específicas, como el retinoblastoma familiar, el síndrome de Li–Fraumeni y el síndrome de Rothmund–Thomson. Como se discutirá en este capítulo, las neoplasias malignas secundarias, incluidos los sarcomas óseos, han tenido tradicionalmente un pronóstico desalentador. Aunque el osteosarcoma secundario es histológicamente idéntico a la enfermedad primaria, la

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

biología de esta neoplasia maligna secundaria parece ser diferente, haciéndolo más agresivo y resistente al tratamiento convencional. Además, es difícil la investigación sistemática para determinar el mejor plan de manejo para el osteosarcoma secundario debido a su rareza, a las causas heterogéneas y, como se mencionó previamente, a la larga latencia entre el diagnóstico primario y el diagnóstico de la neoplasia secundaria. Por tanto, la naturaleza agresiva de la neoplasia secundaria, junto con el incremento en la prevalencia debido al incremento en la supervivencia en la población pediátrica con cáncer, llaman a elaborar un plan de tratamiento más cuidadoso para minimizar el riesgo de esta complicación usualmente letal.

OSTEOSARCOMA SECUNDARIO A QUIMIOTERAPIA Y RADIACIÓN

Aunque puede ser difícil discernir el papel de los agentes quimioterapéuticos específicos, debido a que la mayoría de los niños son tratados con múltiples agentes, la evidencia de que la quimioterapia con múltiples agentes desempeña un papel en el desarrollo de tumoraciones malignas secundarias es muy fuerte. Un estudio nórdico colaborativo de cohorte de 30 880 pacientes menores de 20 años de edad con antecedente de cáncer durante el periodo de 1943 a 1987 mostró que el riesgo relativo de neoplasia maligna secundaria se incrementó consistentemente con el tiempo.[8] Este fenómeno se correlacionó con la llegada de la quimioterapia con múltiples agentes y otras modalidades de tratamiento para el cáncer. El riesgo relativo para un cáncer secundario cambió significativamente de 2.6 posterior al diagnóstico en las décadas de 1940 y 1950 a 6.9 durante el final de las décadas de 1970 y 1980. De igual modo, el riesgo de osteosarcoma secundario tiene una relación directa con la exposición a quimioterapia, incluidos los agentes alquilantes y las antraciclinas.[5] Por ejemplo, el tratamiento con antraciclinas ha probado disminuir el intervalo para el desarrollo de osteosarcoma secundario.[9]

Los estudios previos indican que el osteosarcoma secundario tiene un comportamiento más agresivo y conlleva un peor pronóstico que el osteosarcoma primario.[10–13] Hamre y col. publicaron un análisis retrospectivo de la base de datos del programa SEER del *National Cancer Institute* de 1973 a 1996, que mostró una disminución aproximada de 50% en la supervivencia global a cinco años para el osteosarcoma secundario, en comparación con el primario.[4,10] De forma correspondiente, se ha sugerido que el peor desenlace se debe a que la quimioterapia no es tan efectiva en el osteosarcoma secundario como en el osteosarcoma primario.[12,13] Sin embargo, la rareza del osteosarcoma secundario ha dificultado los estudios, por lo que varios de ellos que han reportado series pequeñas de pacientes son contradictorios. Además, muchos pacientes en estudios más antiguos fueron tratados con quimioterapia menos intensiva que la que actualmente se considera apropiada. Por ello muchos de los estudios que reportan un peor pronóstico del osteosarcoma secundario no incluyeron pacientes tratados en la era de la quimioterapia contemporánea. Con base en este hecho, algunos autores sugieren que el pronóstico del osteosarcoma secundario pudiera ser mejor cuando se trata con los tratamientos actuales multimodales. Por ejemplo, Bielack y col.[14] revisaron la base de datos del *Cooperative German–Austrian–Swiss Osteosarcoma Study Group* para evaluar el pronóstico de los pacientes con osteosarcoma secundario tratados con los protocolos actuales de quimioterapia intensa con múltiples agentes.[14] A siete años la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión del osteosarcoma fueron de 50 y 30%, respectivamente, mientras que para los pacientes con una tumoración local controlada los valores correspondientes fueron de 63 y 38%. Estos datos sugieren que, con un control local adecuado, los pacientes con osteosarcoma secundario tratados con terapia multimodal pudieran tener un pronóstico que se aproxima al de los pacientes con osteosarcoma primario.

Además de la quimioterapia, se han establecido los efectos carcinogénicos de la radiación ionizante, especialmente para los sarcomas secundarios. Los reportes iniciales de sarcomas posteriores a radiación se remontan a 1922.[15] Desde entonces se han publicado numerosos estudios acerca de la relación de los sarcomas óseos y de tejidos blandos con la exposición a diferentes formas de radiación.[16–18] En el presente es bien conocido que la radiación ósea es un factor de riesgo para el desarrollo de sarcomas secundarios y que el efecto de la radiación pudiera estar potenciado por la exposición a quimioterapia. En 1948 Cahan y col. propusieron los primeros criterios para el diagnóstico de sarcoma posterior a radiación:

1. Evidencia histológica o radiológica de naturaleza no maligna de la enfermedad ósea inicial.
2. Radioterapia administrada y posterior aparición del sarcoma dentro del campo de la radiación.
3. Un periodo de latencia relativamente largo (cinco años) entre la radioterapia y la aparición del sarcoma.
4. Evidencia histológica del sarcoma.[19]

En 1971 Arlen y col. modificaron el primer criterio para incluir tumores malignos sin actividad osteoblástica y propusieron un periodo de latencia de tres a cuatro años.[20] En 1985 Huvos y col.[21] modificaron todavía más los criterios de Cahan y col.[19] de la siguiente forma:

1. El paciente recibió radioterapia.
2. La neoplasia apareció dentro del campo de radiación.
3. Recurrencia posterior a una latencia de algunos años.
4. Evidencia histológica o radiográfica del problema óseo preexistente, en caso de estar presente, además de la evidencia microscópica de un sarcoma.
5. Se excluyeron síndromes de cáncer, como el de Li–Fraumeni o el de Rothmund–Thomson.[22]

Entre los sarcomas óseos secundarios posteriores a radiación el osteosarcoma es el más común.[23] Las primeras estimaciones sugirieron que aproximadamente 3% de los osteosarcomas pudieran ser atribuidos a radiación previa, aunque se espera una incidencia más alta, debido a que más pacientes sobreviven por periodos más prolongados después de la radiación primaria. Una característica clave de las neoplasias malignas inducidas por radiación que las diferencia de otras es el mayor tiempo de latencia. La incidencia se incrementa de forma gradual con el tiempo, alcanzando una meseta más tarde, si acaso es por otras causas. Por ejemplo, se ha reportado que el intervalo entre la radiación y la aparición de un osteosarcoma secundario va de cuatro a más de 40 años, con una mediana de 12 a 16 años.[9] Por ello aún no se tiene una idea precisa de la verdadera incidencia de las neoplasias malignas secundarias inducidas por radiación de por vida, debido a que pocos pacientes han llegado a una edad avanzada.[3]

Igual que ocurre con las tumoraciones malignas secundarias en general, los estudios previos enfocados en el osteosarcoma inducido posterior a radiación encontraron que éste tiene un mal pronóstico.[24,25] Como se mencionó, el largo periodo de latencia hace difícil establecer los factores etiológicos y el pronóstico de estos pacientes, ya que los estudios actuales suelen reflejar tratamientos obsoletos. Respecto a este asunto, Lewis y col. reportaron el resultado a largo plazo de 27 pacientes diagnosticados con osteosarcoma posterior a radiación que fueron tratados con quimioterapia de múltiples agentes y resección quirúrgica entre 1980 y 2003.[26] La mediana de edad de los pacientes fue de 54 años y la mediana de seguimiento fue de 39 meses. El periodo de latencia desde la radioterapia hasta el desarrollo del osteosarcoma secundario se correlacionó con la supervivencia; los pacientes con una latencia de más de 10 años tuvieron un mejor pronóstico. Resultó interesante que la respuesta histológica a la quimioterapia, uno de los factores pronóstico de mayor importancia para la supervivencia en el osteosarcoma primario,[27] no tuvo correlación con la supervivencia en esta cohorte con osteosarcoma secundario. El estudio reportó una media de supervivencia de 23 meses, con una desalentadora supervivencia libre de enfermedad a cinco años de 27.2%. Por ello la información sugiere que los esquemas actuales de quimioterapia no logran impactar en la supervivencia en el osteosarcoma secundario a radiación. La baja supervivencia global de los pacientes fue consistente con reportes previos de osteosarcoma secundario a radiación durante la era de la quimioterapia contemporánea.[4]

Como se mencionó, Bielack y col. reportaron una supervivencia global a siete años de 50% para el osteosarcoma secundario.[14] Sin embargo, la supervivencia global a siete años de los pacientes con osteosarcoma posterior a radiación fue de 39%, en comparación con 67% de los otros pacientes con osteosarcoma secundario. Aunque esta diferencia en la supervivencia no alcanzó una significancia estadística, sí pudiera indicar una tendencia de pronóstico importante. De igual forma, Kalra y col. identificaron a 42 pacientes en un periodo de 27 años con sarcoma óseo secundario posterior a radiación.[28] La edad media de los pacientes en el momento de la presentación fue de 45.6 años y la media del intervalo de latencia entre la radioterapia y el diagnóstico de sarcoma secundario fue de 17 años. En esta cohorte el osteosarcoma fue el tumor secundario más común, presentándose en 30 de los 42 casos (71.4%). La tasa de supervivencia para los tratados con intención de cura fue de 41% a cinco años; el único factor significativo para la supervivencia fue la resección completa del tumor. Recientemente Mavrogenis y col. encontraron resultados similares en 52 pacientes con sarcoma posterior a radiación, diagnosticados y tratados entre 1985 y 2011.[22] El grupo publicó un riesgo de sarcoma posterior a radiación de 0.06% y una media de latencia de 15 años (3 a 50 años) después de la radioterapia. La edad media fue de 49 años y la media de seguimiento fue de 45 meses. La histología del tumor más común fue el osteosarcoma de alto grado que se presentó en 30 de los 52 casos (65%). La supervivencia global de todos los sarcomas secundarios a cinco años fue de 45%; sólo el tipo de sarcoma fue una variable significativa para la supervivencia. Por otro lado, es bien sabido que los pacientes con osteosarcoma secundario a radiación a menudo son de mayor edad y tienen comorbilidades importantes que a veces impiden esquemas de quimioterapia con dosis

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

completas o un adecuado control quirúrgico de la enfermedad. Algunos autores han sugerido que incluso en la población de pacientes más jóvenes sin comorbilidades acompañantes la quimioterapia podría no ser eficaz.[13,25] Sin embargo, otros autores postulan que los esquemas de quimioterapia más intensos pudieran reducir las tasas de recurrencia y metástasis. Por ejemplo, Tabone y col. informaron acerca de 23 pacientes con osteosarcoma secundario a radiación después de sobrevivir a un cáncer primario de la infancia.[29] La mediana de la edad en el momento del diagnóstico fue de 17 años, mientras que la mediana del tiempo entre la radioterapia y el diagnóstico de osteosarcoma fue de ocho años. El estudio reportó una probabilidad de supervivencia global ligeramente mejor (de 50%) a ocho años, lo cual podría atribuirse, en parte, a la menor edad y al mejor estado funcional de esta cohorte. Por otro lado, otro grupo europeo publicó una cohorte de 20 pacientes con osteosarcoma de la extremidad secundario a radiación, pertenecientes al Instituto Rizzoli.[30] La edad media fue de 16 años, y 18 de los 20 pacientes fueron tratados con intención de curación después de que se logró un adecuado control local. Durante una media de seguimiento de 11 años nueve pacientes permanecieron libres de enfermedad, 10 murieron por osteosarcoma y uno murió debido a una tercera neoplasia maligna (leucemia mieloide aguda). Los resultados fueron comparados con los de 754 pacientes con osteosarcoma primario tratados durante el mismo periodo con tratamiento convencional. La supervivencia libre de evento a cinco años del osteosarcoma secundario a radiación fue de 40%, frente a 60% en aquellos con osteosarcoma primario. Esta diferencia en la supervivencia libre de evento no fue estadísticamente significativa, por lo que los autores concluyeron que los pacientes con osteosarcoma posterior a radiación tienen resultados comparables a los de pacientes con osteosarcoma primario de alto grado. Por otro lado, la supervivencia global a cinco años fue estadísticamente diferente, con valores de 40 *vs.* 67%, respectivamente, sugiriendo una tendencia a un peor desenlace en los pacientes con osteosarcoma posterior a radiación.

También se ha descrito la aparición de osteosarcoma secundario, aunque con menor frecuencia, después del trasplante de células madre para varias enfermedades, incluidas las neoplasias malignas hematológicas y los síndromes mielodisplásicos. Ueki y col. informaron en fechas recientes acerca de tres pacientes con osteosarcoma secundario posterior a trasplante de células madre durante la infancia.[31] Los autores investigaron en la literatura y revisaron siete casos adicionales. De los 10 pacientes, ocho recibieron radiación corporal total mieloablativa antes del trasplante. La edad media al inicio del osteosarcoma secundario fue de 14 años y la media del periodo de latencia desde el trasplante de células madre fue de seis años y cuatro meses. Al menos siete de los 10 pacientes estaban libres de enfermedad y vivos en el momento de la publicación.[31] Éste y otros reportes remarcan el riesgo inherente de osteosarcoma secundario después del trasplante de células madre y obliga a un mayor índice de sospecha durante el seguimiento clínico, en especial en pacientes que se presenten con síntomas de alerta, como dolor óseo o elevación de algunos biomarcadores, como la fosfatasa alcalina.[32]

En conclusión, el osteosarcoma secundario es una complicación relativamente común de la quimioterapia y la radiación. Varios grupos han investigado los resultados del tratamiento de pacientes en quienes se presenta el osteosarcoma como una tumoración maligna secundaria. Dada la rareza de esta enfermedad, la mayor parte de los reportes consisten en cohortes retrospectivas pequeñas y no se tiene conocimiento de que se haya publicado algún estudio prospectivo. Aunque sigue siendo controversial, tradicionalmente se considera que el osteosarcoma secundario tiene un un peor pronóstico, mientras que los reportes más recientes sugieren que con un apropiado abordaje de modalidad múltiple el desenlace pudiera aproximarse al del osteosarcoma primario.

OSTEOSARCOMA SECUNDARIO A TRAUMATISMO

Se ha sugerido que el traumatismo óseo previo es un factor de riesgo para el osteosarcoma.[33] Sin embargo, los reportes y la evidencia son muy escasos, y estos casos podrían representar una porción muy pequeña de los pacientes con osteosarcoma, si acaso. Por ello, dada la alta proporción de traumatismos en la población general, así como el sesgo de memoria en los pacientes diagnosticados con osteosarcoma, por lo general se considera que esta asociación es una mera coincidencia.[9]

OSTEOSARCOMA SECUNDARIO A ENFERMEDAD DE PAGET

La enfermedad ósea de Paget, también llamada osteítis deformante, fue originalmente descrita por Sir James

Paget en 1877.[34] La enfermedad de Paget es la segunda enfermedad ósea más común después de la osteoporosis, representando un trastorno localizado de la remodelación ósea que ocurre en pacientes ancianos, por lo general con una edad mayor de 50 años en el momento del diagnóstico. La enfermedad inicia con el incremento en la resorción ósea mediada por osteoclastos, con aumentos compensatorios subsiguientes en la formación de hueso nuevo. Este proceso resulta en un patrón óseo desorganizado y en cambios estructurales que producen un hueso más susceptible a la deformidad y a las fracturas. La enfermedad de Paget puede afectar uno (monostósico) o varios (poliostósico) sitios en el esqueleto; aunque la mayoría de los pacientes están asintomáticos, los signos clínicos varían mucho dependiendo de los sitios afectados y de la extensión del recambio óseo; en varios casos los síntomas pueden ser extremadamente graves, con una morbilidad adicional.[35]

Genética

Se han implicado factores genéticos y ambientales en la fisiopatología de la enfermedad de Paget, pero los factores genéticos apenas están siendo aclarados a detalle. Es bien sabido que la enfermedad es más común en las familias y que puede ser heredado con un patrón autosómico dominante. De hecho, entre 15 y 30% de los pacientes con enfermedad de Paget tienen antecedentes familiares positivos para esta enfermedad.[36] Los estudios de agregación familiar en la población de EUA sugieren que el riesgo de desarrollar la enfermedad en un pariente de primer grado de un paciente con enfermedad de Paget es siete veces mayor que el de alguien sin un familiar con esta enfermedad.[37]

Se han identificado varios *loci* de susceptibilidad para la enfermedad de Paget: 2q36, 5q31, 5q35, 10p13, 18q21–22 y 18q23.[35] Las mutaciones germinales más comunes reportadas en pacientes con enfermedad de Paget esporádica y familiar están en un gen en 5q35, que codifica una proteína de unión a ubiquitina, sequestasoma–1 *(SQSTM1*/p62).[38] Las mutaciones en *SQSTM1* suceden en 30% de los pacientes con enfermedad de Paget familiar, siendo la mutación P392L la más frecuente.[39] La mutación se hereda con un patrón autosómico dominante, tiene una penetrancia variable o no clínica, y no se ha hallado en las poblaciones testigo estudiadas. Como consecuencia, la mutación afecta la región de unión a ubiquitina de la proteína p62, que en teoría, amplifica la activación del osteoclasto a través de vías de señalización sostenidas.[40] Las mutaciones del gen *SQSTM1* también se han relacionado con la gravedad de la enfermedad, en la que los portadores de la mutación tienen edades de presentación más tempranas y requieren tratamiento con mayor frecuencia.[41]

Transformación a neoplasia maligna

Desde la primera descripción hecha por Sir James Paget la enfermedad se ha acompañado de un incremento del riesgo de transformación a neoplasia maligna. En 1951 se habían recolectado un total de 102 casos de degeneración sarcomatosa del hueso con enfermedad de Paget.[40] Esta degeneración neoplásica, aunque muy rara, representa la complicación más grave de la enfermedad de Paget y conlleva un muy mal pronóstico. De los sarcomas de Paget la mayoría corresponden a osteosarcomas; el desenlace de estos pacientes ha sido desalentador, en comparación con el de aquellos con osteosarcoma primario convencional. En 1962 Price y col. reportaron la incidencia de osteosarcoma en el suroeste de Inglaterra y su relación con la enfermedad de Paget.[42] El estudio estimó que 0.15% de los pacientes con enfermedad de Paget podrían desarrollar osteosarcoma, lo que representa unas 30 veces de incremento del riesgo, en comparación con la población general mayor de 40 años de edad. Por otro lado, los instrumentos epidemiológicos usados para determinar la incidencia o la prevalencia de la enfermedad de Paget suelen limitar la estimación de la incidencia de osteosarcomas relacionados con la enfermedad de Paget. Por ejemplo, Collins y col. reportaron en 1956 que 3.7% de las autopsias seriales en Inglaterra tenían evidencia de enfermedad de Paget.[43] Los autores notaron que sólo 29% de los pacientes fueron diagnosticados mientras vivían y que hasta 67% de los pacientes estaban asintomáticos. Los estudios de prevalencia de la enfermedad de Paget en las décadas pasadas han dependido de radiografías y concentraciones de fosfatasa alcalina sérica como indicadores de la enfermedad, por lo que la detección ha variado con la práctica médica. En general parece haber una disminución de la gravedad y la prevalencia de la enfermedad de Paget, pero no hay información confiable que sugiera una reducción similar en el osteosarcoma de la enfermedad de Paget.[40] Sin embargo, aunque la epidemiología del osteosarcoma de la enfermedad de Paget pudiera ser debatida, la relación con la enfermedad de Paget y el mal pronóstico de los pacientes están bien establecidos.

En 1981 Wick y col. reportaron una gran serie de 3 964 pacientes con enfermedad de Paget entre 1927 y 1977.[44] De esos pacientes 38 tuvieron tumores óseos malignos primarios, representando una incidencia de cambio sarcomatoso de 0.96%. De los 38 tumores seis

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fueron fibrosarcomas y 32 osteosarcomas (84%). La tasa de supervivencia a cinco años de los pacientes con sarcoma de Paget fue de 7.9%; la principal causa de muerte fue por metástasis pulmonares o extensión local por el crecimiento tumoral. Sólo tres pacientes sobrevivieron en el largo plazo, pero no se pudieron identificar elementos clínicos o patológicos que diferenciaran a estos supervivientes del resto de los pacientes del estudio.[44] Los estudios posteriores mostraron consistentemente que la mayoría de los sarcomas de Paget representan el sarcoma osteogénico, contabilizando más de 80% de estas neoplasias.[45,46] Desde el punto de vista clínico, el osteosarcoma relacionado con la enfermedad de Paget ocurre sobre todo en la séptima década de la vida y su proporción en las personas mayores de 60 años de edad pudiera ser de hasta 50%.[47] La mayoría de los osteosarcomas de Paget son tumores líticos intramedulares, osteoblásticos, de alto grado, caracterizados por destrucción cortical con extensión a los tejidos blandos adyacentes. Los pacientes suelen sufrir un nuevo dolor intenso en uno de los sitios de afección de la enfermedad de Paget, acompañado de una masa en los tejidos blandos y una lesión lítica observable en las radiografías simples. El sitio primario de aparición más común es la pelvis, seguido del fémur proximal, el húmero proximal y el cráneo, en orden decreciente de incidencia. Esta distribución es diferente a la del osteosarcoma convencional de las poblaciones pediátricas y de adultos jóvenes, en quienes el sitio más común de aparición es el fémur, seguido de la tibia y el húmero.[40] El aspecto histológico general del tumor ha sido descrito como el de una forma exagerada de la remodelación desorganizada del hueso observada en la enfermedad de Paget, con numerosos osteoblastos atípicos y osteoclastos multinucleados gigantes.

Tratamiento y pronóstico

Se considera que el osteosarcoma de Paget tiene un peor pronóstico y que los pacientes frecuentemente presentan metástasis en el momento de la presentación. A diferencia del progreso logrado con el osteosarcoma convencional en la población pediátrica y de adultos jóvenes con el tratamiento multimodal, hay poca evidencia de mejoría en el desenlace de los pacientes con osteosarcoma de Paget.[40] La tasa de supervivencia publicada en la literatura es desalentadora, con una supervivencia general a cinco años de alrededor de 5% y muy pocos casos de supervivencia a largo plazo. Se ha sugerido que el peor desenlace del osteosarcoma en el contexto de la enfermedad de Paget, en comparación con el del osteosarcoma convencional, pudiera ser debido a diferencias clínicas clave en los pacientes con enfermedad de Paget. Estas diferencias incluyen una edad mayor, un sitio anatómico infrecuente, un estadio más avanzado en el momento de la presentación y un esquema de quimioterapia subóptimo. Sin embargo, debido a la rareza de estos casos, los estudios de desenlaces se limitan típicamente a pequeñas cohortes retrospectivas, por lo que pudieran no incluir pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante y técnicas quirúrgicas modernas. En muchos casos estas limitaciones evitan el análisis adecuado de los factores que contribuyen al peor desenlace del osteosarcoma de Paget. Sin embargo, los estudios recientes que reportan pacientes tratados en la era moderna con terapia multimodal continúan mostrando malos resultados en esta población, además de que no se ha identificado una asociación clara entre la supervivencia y las características clínicas en los pacientes con Paget.

Por ejemplo, Shaylor y col. publicaron una serie de 26 pacientes con osteosarcoma de Paget que fueron tratados con técnicas quirúrgicas modernas.[46] La supervivencia global a dos años fue de 25% y ningún paciente sobrevivió cinco años. El estudio no encontró diferencias en las tasas de recidiva local o en la supervivencia entre la reconstrucción y la ablación de extremidad, concluyendo que ninguna de ellas puede ser considerada curativa. Se debe notar que sólo dos de los pacientes recibieron quimioterapia y los autores anotaron que ninguno de los pacientes se benefició de ella. De forma más específica, Mankin y col. publicaron dos cohortes de pacientes con sarcoma de Paget tratados en diferentes periodos y compararon los resultados para encontrar diferencias que pudieran ser atribuidas a la evolución del tratamiento.[48] La primera cohorte consistió en 16 pacientes tratados de 1942 a 1967 y la segunda en 27 pacientes tratados entre 1972 y 2001. Tres de los 43 pacientes padecieron tumores de células gigantes no malignos y fueron excluidos. La supervivencia de todos los pacientes fue de 14% a 2.5 años aproximadamente; se debe remarcar que no hubo una diferencia significativa en cuanto a la supervivencia entre las dos cohortes. La concordancia de la baja supervivencia entre las series sugirió que ha habido muy poco progreso en el tratamiento del sarcoma de Paget en los últimos años, lo cual contrasta con la mejoría en los resultados para el osteosarcoma común.

Deyrup y col. reportaron una serie relativamente grande de 70 pacientes con sarcoma que se originó de la enfermedad de Paget, 62 (88%) de los cuales fueron casos de osteosarcoma.[45] El grupo estableció específicamente el pronóstico antes y después del desarrollo de

la quimioterapia neoadyuvante. Los resultados apoyan la observación de que, a pesar del uso de quimioterapia con múltiples agentes, el sarcoma de Paget continúa teniendo mal pronóstico. El estudio reportó una supervivencia global a cinco años de 10%, y no se observó ninguna diferencia significativa cuando se compararon diferentes modalidades de tratamiento, el sitio o el estadio de la enfermedad en el momento de la presentación. Se debe notar que sólo cuatro de 21 pacientes diagnosticados después de 1985 recibieron quimioterapia neoadyuvante, señalando el hecho de que los pacientes de mayor edad por lo general reciben quimioterapia subóptima, lo cual pudiera contribuir a la menor supervivencia. Sin embargo, en general los estudios sugieren que el osteosarcoma de Paget pudiera tener un potencial biológico diferente, en comparación con el osteosarcoma convencional pediátrico, lo cual determina su peor pronóstico. En conclusión, aunque el pronóstico en los osteosarcomas primarios convencionales, y en algunas series de osteosarcomas secundarios, ha mejorado en general con el advenimiento de la quimioterapia con múltiples agentes y con mejores intervenciones quirúrgicas, el pronóstico de los pacientes con osteosarcoma de Paget continúa siendo desalentador.

OSTEOSARCOMA SECUNDARIO A SÍNDROMES CON PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Desde el punto de vista genómico, los osteosarcomas carecen de los rearreglos genéticos característicos de la mayor parte de los sarcomas y son aneuploides con cariotipos altamente variables y caóticos. Sin embargo, la genética familiar del osteosarcoma ayudó a elucidar algunas de las alteraciones moleculares etiológicas de esta compleja enfermedad. Los síndromes de predisposición familiar al cáncer que inclinan a los pacientes a desarrollar osteosarcoma incluyen al síndrome de Li–Fraumeni (SLF), el retinoblastoma hereditario (RB) y el síndrome de Rothmund–Thomson (SRT). Los pacientes con estos síndromes tienen mutaciones constitucionales en genes que son críticos para la regulación del ciclo celular normal y para la preservación de la integridad genómica, por lo que tienen importantes funciones de supresión tumoral en la célula. Como se describe a continuación, estos pacientes pueden desarrollar otras neoplasias malignas además de osteosarcoma; sin embargo, por razones que no están del todo claras, tienen una particular predilección por desarrollar osteosarcoma.

Síndrome de Li–Fraumeni

El SLF es un síndrome hereditario de predisposición al cáncer que se hereda como un trastorno autosómico dominante. Los tipos de cáncer más encontrados en las familias con SLF incluyen osteosarcoma, sarcomas de tejidos blandos, leucemia, cáncer de mama, cáncer de cerebro y tumores de la corteza suprarrenal. Tradicionalmente se ha reportado que el osteosarcoma es el segundo cáncer más común en los pacientes con SLF, con una incidencia de hasta 12%, y se ha estimado que el SLF se encuentra hasta en 3% de los niños con osteosarcoma. Por otro lado, se ha reportado que la incidencia del SLF en niños con sarcoma de tejidos blandos u osteosarcoma pudiera ser tan alta como 7%.[49]

Desde el punto de vista clínico, se deben cumplir los siguientes tres criterios para hacer el diagnóstico de SLF:

1. Un indicador de diagnóstico de sarcoma antes de los 45 años de edad.
2. Un familiar de primer grado con cualquier cáncer diagnosticado antes de los 45 años de edad.
3. Otro familiar de primero o de segundo grados diagnosticado con cualquier cáncer antes de los 45 años de edad o sarcoma diagnosticado a cualquier edad.

El SLF está relacionado con una mutación germinal del gen de la proteína p53 *(p53),* el cual es un gen de supresión tumoral bien conocido localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p). Se han identificado mutaciones germinales en el gen *p53* en muestras sanguíneas de 50 a 70% de los casos del SLF.[50–52] De hecho, se considera que el descubrimiento del papel de *p53* en la biología del cáncer representa el principal logro individual en la genética del cáncer. El gen *p53* codifica para una fosfoproteína nuclear que se incrementa en respuesta al daño al DNA y participa en la reparación del DNA, en la detención del ciclo celular y en la apoptosis. Se piensa que *p53* inhibe el crecimiento celular a través del ciclo celular o la apoptosis. Si el daño del DNA es severo, la activación del *p53* se prolonga y las células se dirigen a la apoptosis. Las mutaciones de este gen pueden, por tanto, derivarse en la formación tumoral debido a la pérdida del control sobre el crecimiento. Se estima que el gen *p53* sea defectuoso o exprese un producto proteínico disfuncional en más de 50% de todos los cánceres

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

humanos.[53,54] Se ha reportado que la cantidad de células tumorales defectuosas positivas a *p53* en pacientes con osteosarcoma esporádico va de 21 a 63%.[55] En el osteosarcoma esporádico la frecuencia de mutaciones en *p53* va de 40 a 60% en los tumores de alto grado, en comparación con 1% en los osteosarcomas de bajo grado. Los mecanismos que inactivan a *p53* en el osteosarcoma incluyen pérdida de alelos en 70 a 80%, mutaciones puntuales en 20 a 30% y rearreglos de genes en 10 a 20% de los casos.[56]

Existen varios modelos murinos en los cuales *p53* está ausente o mutado, lo cual predispone a osteosarcoma. Por ejemplo, los ratones heterocigotos y los nulos a *p53* tienen predisposición a múltiples tipos de tumores, lo cual se asemeja a los tumores encontrados en el síndrome de Li–Fraumeni, incluidos linfomas, sarcomas de tejidos blandos y osteosarcomas.[51] Estos tipos de modelos animales de relevancia clínica están siendo muy empleados para estudiar los mecanismos de la génesis, el crecimiento y la invasión tumoral en el osteosarcoma. Además, con tales modelos y herramientas el estudio del osteosarcoma ha dado lugar a grandes contribuciones para el entendimiento de la biología del cáncer en general, permitiendo el avance en el campo de la investigación hacia una medicina más dirigida en varios tipos de neoplasias, como cáncer de mama, cáncer de pulmón, leucemia y cáncer renal.[51]

RB hereditario

El *RB1* es un gen supresor de tumores localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14) que desempeña un papel crítico en el desarrollo. Suprime el crecimiento tumoral, al actuar como el principal regulador de la progresión de la fase G1 a la fase S en el ciclo celular.[57,58] En los seres humanos la mutación en ambas copias de *RB1* tiene una fuerte relación con el retinoblastoma, que es el tumor maligno que se desarrolla en la retina y usualmente se diagnostica antes de los cinco años de edad. El retinoblastoma, en especial el de tipo familiar, se ha relacionado con el desarrollo de osteosarcomas. El osteosarcoma representa el segundo tumor más frecuente en los afectados por retinoblastoma, con 500 veces la incidencia de osteosarcoma, en comparación con la población normal.[59] Además, se han encontrado alteraciones en *RB1* presentes en 30 a 75% de los osteosarcomas esporádicos.[59] La incidencia acumulada a 20 años de desarrollar osteosarcoma después de haber sido diagnosticado con retinoblastoma bilateral es de 12.1%.[7] Es interesante que el pronóstico de los pacientes con alteraciones en *RB1* parece ser peor que el de los pacientes sin alteraciones en *RB1*.[57] De igual modo, la pérdida de heterocigosidad en el *locus RB* es un factor de mal pronóstico en el osteosarcoma, lo cual se aprecia con frecuencia en los osteosarcomas de alto grado.

La fuerte predisposición genética al osteosarcoma en pacientes con retinoblastoma hereditario se caracteriza por una mutación en la línea germinal de *RB1.* La pérdida de *RB1* se encuentra con frecuencia en el osteosarcoma esporádico y la alta incidencia de osteosarcoma en los supervivientes de retinoblastoma hereditario apoya la conclusión de que una mutación germinal participa en el desarrollo del osteosarcoma.[59] Por ejemplo, en una cohorte de 63 muestras de osteosarcoma se detectó pérdida de heterocigosidad de 13q en 60% de los tumores, rearreglos estructurales en 30% y mutaciones puntuales en 10%.[56] Sumado a la predisposición genética para el osteosarcoma debido a la mutación de *RB1,* los efectos secundarios de la radioterapia utilizada para el tratamiento del retinoblastoma contribuyen a un elevado riesgo relativo de que los pacientes con retinoblastoma padezcan múltiples neoplasias, a diferencia de los modelos murinos *p53,* en los que la ausencia de *RB1* es letal y muestra defectos graves en la neurogénesis central, en la eritropoyesis hepática fetal, en el desarrollo del cristalino y en la miogénesis. Por ello hasta la fecha no existe un modelo murino que tenga pérdida de *RB1* y resulte en osteosarcoma. Quizá el mayor misterio respecto a Rb es por qué su papel parece ser crítico en un espectro limitado de neoplasias malignas humanas. Estas observaciones clínicas sugieren que todavía quedan por descubrir funciones de *RB1* relevantes para el cáncer, además de su papel genérico en la progresión del ciclo celular.[56]

Síndrome de Rothmund–Thomson y otros trastornos de *RECQ*

El SRT es un trastorno autosómico recesivo con características clínicas heterogéneas, que incluyen un eccema cutáneo característico (poiquilodermia), cabello escaso, baja estatura, displasia radial y otros defectos óseos, anormalidades ungueales y dentales, y predisposición a neoplasias malignas, particularmente cáncer de piel (carcinomas escamoso y de células basales) y osteosarcoma.[60] Un defecto genético del SRT fue descubierto por primera vez en 1999 por Kitao y col., quienes describieron mutaciones en el gen *RECQL4* en un subgrupo de pacientes con SRT.[61] Posteriormente se ha mostrado que las mutaciones en *RECQL4* se pueden encontrar en aproximadamente dos tercios de los pacientes con diagnóstico clínico de SRT (llamado SRT

tipo II), mientras que hasta ahora no se han identificado mutaciones en el tercio restante de los pacientes (llamadas SRT tipo I).[62] Hay una clara correlación entre genotipo y fenotipo entre la presencia de mutaciones en *RECQL4* y el desarrollo de osteosarcoma, mientras que ninguno de los pacientes con SRT que carecen de mutaciones en *RECQL4* desarrolla osteosarcoma.[62] Además de causar SRT, las mutaciones en *RECQL4* también se han relacionado con otros dos síndromes autosómicos recesivos: el síndrome rapadilino[63] y el síndrome de Baller–Gerold (SBG),[64] ambos con características clínicas que coinciden con el SRT. A diferencia del SRT, los pacientes con rapadilino no tienen el eccema poiquilodermatoso observado en todos los pacientes con SRT y tienden a sufrir displasia radial, defectos patelares y del paladar más prominentes, mientras que los pacientes con SBG se caracterizan por craneosinostosis y defectos displásicos radiales. En términos de riesgo de cáncer, los pacientes con síndrome rapadilino tienen una alta predisposición a desarrollar linfomas y osteosarcoma. En un estudio de 15 pacientes con dicho síndrome cuatro (27%) desarrollaron linfoma y dos (13%) osteosarcoma.[65] Hasta ahora la única neoplasia maligna que ha sido descrita en un paciente con SBG con mutaciones *RECQL4* ha sido el linfoma de células NK de línea media.[66]

El *RECQL4* pertenece a una familia más grande de genes *RECQ* que codifican la superfamilia SF2 de helicasas de DNA, las cuales son enzimas ubicuas que utilizan la energía química libre de la hidrólisis de ATP para catalizar la separación del DNA dúplex y que son importantes para muchos procesos celulares, como replicación, recombinación, reparación y transcripción del DNA.[67] En el ser humano hay cinco helicasas *RECQ,* tres de las cuales son responsables de síndromes de predisposición al cáncer autosómicos recesivos cuando sus respectivos genes están mutados. Estos trastornos son el síndrome de Bloom, el síndrome de Werner y el SRT, causados por mutaciones en los genes *BLM, WRN* y *RECQL4,* respectivamente.[68]

Las características clínicas y los perfiles de las neoplasias difieren en los tres síndromes. Los pacientes con síndrome de Bloom tienen una talla baja significativa y son susceptibles a todos los tipos de cáncer observados en la población general, pero con mucha mayor frecuencia y a una edad más temprana. Éstos incluyen leucemias y linfomas, neoplasias malignas epiteliales de colon, mama, cabeza y cuello, y cérvix, así como osteosarcoma, representando 2% de los primeros 100 casos de neoplasias reportadas en el registro de Bloom.[69] Los pacientes con síndrome de Werner muestran características de envejecimiento prematuro, como diabetes, enfermedad arterial coronaria, cataratas y osteoporosis; tienen un riesgo incrementado de cáncer de tiroides, melanoma, meningioma, sarcomas de tejidos blandos y osteosarcoma. En un estudio del espectro de neoplasias en los pacientes con síndrome de Werner se encontró que el osteosarcoma representa 7.7% de todas las neoplasias.[70] Entre los trastornos relacionados con *RECQL4* los pacientes con SRT tienen el riesgo más alto y más específico de presentar osteosarcoma. En un estudio clínico de cohorte de 41 pacientes con SRT 30% tuvieron diagnóstico de osteosarcoma.[60]

En términos del tratamiento del osteosarcoma en pacientes con SRT, los primeros casos reportados sugieren que el osteosarcoma que se origina en pacientes con SRT pudiera ser diferente al osteosarcoma esporádico; por ejemplo, por surgir en sitios múltiples (multifocal) o poco comunes.[71] Además, debido al papel de *RECQL4* en la reparación al daño del DNA, los clínicos han disminuido las dosis frontales de quimioterapia en los pacientes con SRT diagnosticados con osteosarcoma. Sin embargo, un estudio de 12 pacientes con SRT con osteosarcoma mostró que los tumores tuvieron características muy similares a las del osteosarcoma esporádico en términos de localización del tumor primario (parte distal de los huesos largos), histología (osteosarcoma convencional), respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante y desenlaces generales.[72] La mayor diferencia fue que la edad de presentación fue menor en la cohorte del SRT, en comparación con el osteosarcoma esporádico (edad media de 10 años, en comparación con 16 años en la población general).

Algunos pacientes desarrollaron toxicidad, principalmente en forma de mucositis, y requirieron modificación de la dosis, particularmente de doxorrubicina, pero ninguno requirió una disminución mayor de 25% de las dosis. Sin embargo, dado que no existe actualmente un método para determinar *a priori* quién tendrá incremento en la toxicidad, las recomendaciones actuales implican un tratamiento con dosis estándar de quimioterapia y un ajuste de acuerdo con el curso individual de cada paciente.

Una implicación clínica importante para los oncólogos pediatras referente al diagnóstico inicial de los pacientes con osteosarcoma es tener en mente estos síndromes de predisposición genética al osteosarcoma cuando se hagan el interrogatorio y el examen físico del paciente con cáncer. En particular, hacer una cuidadosa historia familiar de cáncer pudiera revelar un SLF, mientras que una edad temprana y los signos físicos, que pueden ser sutiles, como eccema, baja talla, anormalidades en los dedos o cabello escaso, pudieran sugerir un diagnóstico concomitante de un trastorno de *RECQ*.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Por ejemplo, en el estudio de 12 pacientes con SRT y osteosarcoma,[72] cinco de ellos se presentaron inicialmente con osteosarcoma y fueron posteriormente diagnosticados con SRT con base en los hallazgos físicos o el diagnóstico molecular. Además, dado el papel de los genes causantes en la respuesta al daño del DNA en estos síndromes genéticos, se debe tener una cuidadosa consideración respecto a los estudios de imagen repetidos y la exposición a la radiación, dado el riesgo adicional desconocido que estos estudios pudieran agregar al contexto de un síndrome de predisposición al cáncer.

REFERENCIAS

1. **Mertens AC:** Cause of mortality in 5–year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(7):723–726.
2. **Neglia JP *et al.*:** Second malignant neoplasms in five–year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):618–629.
3. **Moppett J, Oakhill A, Duncan AW:** Second malignancies in children: the usual suspects? *Eur J Radiol* 2001;38(3): 235–248.
4. **Hamre MR *et al.*:** Osteosarcoma as a second malignant neoplasm. *Radiother Oncol* 2002;65(3):153–157.
5. **Newton WA Jr *et al.*:** Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. *Cancer* 1991;67(1): 193–201.
6. **Kuttesch JF Jr *et al.*:** Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose–dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2818–2825.
7. **Le Vu B *et al.*:** Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 1998;77(3):370–377.
8. **Olsen JH *et al.*:** Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. *Br Med J* 1993;307(6911):1030–1036.
9. **Ottaviani G, Jaffe N:** The etiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:15–32.
10. **Bechler JR *et al.*:** Osteosarcoma as a second malignant neoplasm in children. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74(7):1079–1083.
11. **Bielack S *et al.*:** Osteosarcoma: the COSS experience. *Cancer Treat Res* 2009;152:289–308.
12. **Healey JD, Buss D:** Radiation and pagetic osteogenic sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 1991;270:128–134.
13. **Pratt CB *et al.*:** Comparison of primary osteosarcoma of flat bones with secondary osteosarcoma of any site. *Cancer* 1997;80(6):1171–1177.
14. **Bielack SS *et al.*:** Combined modality treatment for osteosarcoma occurring as a second malignant disease. Cooperative German–Austrian–Swiss Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1164.
15. **Cahan WG:** Radiation–induced sarcoma–50 years later. *Cancer* 1998;82(1):6–7.
16. **Inoue YZ *et al.*:** Clinicopathologic features and treatment of postirradiation sarcoma of bone and soft tissue. *J Surg Oncol* 2000;75(1):42–50.
17. **Sheppard DG, Libshitz HI:** Post–radiation sarcomas: a review of the clinical and imaging features in 63 cases. *Clin Radiol* 2001;56(1):22–29.
18. **Fang Z *et al.*:** Postradiation soft tissue sarcoma: a multiinstitutional analysis of 14 cases in Japan. *J Orthop Sci* 2004; 9(3):242–246.
19. **Cahan WG *et al.*:** Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948. *Cancer* 1998;82(1):8–34.
20. **Arlen M *et al.*:** Radiation–induced sarcoma of bone. *Cancer* 1971;28(5):1087–1099.
21. **Huvos AG *et al.*:** Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 1985;55(6):1244–1255.
22. **Mavrogenis AF *et al.*:** Post–radiation sarcomas. Clinical outcome of 52 patients. *J Surg Oncol* 2012;105(6):570–576.
23. **Frassica FJ *et al.*:** Postradiation sarcoma of bone. *Orthopedics* 1993;16(1):105–106,109.
24. **Murray EM *et al.*:** Postradiation sarcomas: 20 cases and a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(4): 951–961.
25. **Robinson E, Neugut AI, Wylie P:** Clinical aspects of postirradiation sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(4):233–240.
26. **Lewis VO *et al.*:** Outcome of postradiation osteosarcoma does not correlate with chemotherapy response. *Clin Orthop Relat Res* 2006;450:60–66.
27. **Bielack SS *et al.*:** Prognostic factors in high–grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1 702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20(3):776–790.
28. **Kalra S *et al.*:** Radiation–induced sarcomas of bone: factors that affect outcome. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(6):808–813.
29. **Tabone MD *et al.*:** Outcome of radiation–related osteosarcoma after treatment of childhood and adolescent cancer: a study of 23 cases. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2789–2795.
30. **Bacci G *et al.*:** Neoadjuvant chemotherapy for radioinduced osteosarcoma of the extremity: the Rizzoli experience in 20 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):505–511.
31. **Ueki H *et al.*:** Osteosarcoma after bone marrow transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(2):134–138.
32. **Okada A *et al.*:** Secondary osteosarcoma arising after treatment for childhood hematologic malignancies. *Ups J Med Sci* 2009;114(4):249–255.
33. **Operskalski EA *et al.*:** A case–control study of osteosarcoma in young persons. *Am J Epidemiol* 1987;126(1):118–126.
34. **Paget J:** On a form of chronic inflammation of bones *(osteitis deformans). Med Chir Trans* 1877;60:37–64.
35. **Roodman GD, Windle JJ:** Paget disease of bone. *J Clin Invest* 2005;115(2):200–208.
36. **Siris ES, Jacobs TP:** Paget's disease of bone. *Bull NY Acad Med* 1980;56(3):285–304.
37. **Siris ES *et al.*:** Familial aggregation of Paget's disease of bone. 1991. *J Bone Miner Res* 2005;20(3):542–547.

38. **Laurin N *et al.*:** Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet* 2002;70(6):1582–1588.
39. **Hocking LJ *et al.*:** Genomewide search in familial Paget disease of bone shows evidence of genetic heterogeneity with candidate *loci* on chromosomes 2q36, 10p13, and 5q35. *Am J Hum Genet* 2001;69(5):1055–1061.
40. **Hansen MF, Seton M, Merchant A:** Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl 2): P58–P63.
41. **Visconti MR *et al.*:** Mutations of SQSTM1 are associated with severity and clinical outcome in Paget disease of bone. *J Bone Miner Res* 2010;25(11):2368–2373.
42. **Price CH:** The incidence of osteogenic sarcoma in South–West England and its relationship to Paget's disease of bone. *J Bone Joint Surg Br* 1962;44–B:366–376.
43. **Collins DH:** Paget's disease of bone; incidence and subclinical forms. *Lancet* 1956;271(6933):51–57.
44. **Wick MR *et al.*:** Sarcomas of bone complicating *osteitis deformans* (Paget's disease): fifty years' experience. *Am J Surg Pathol* 1981;5(1):47–59.
45. **Deyrup AT *et al.*:** Sarcomas arising in Paget disease of bone: a clinicopathologic analysis of 70 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(6):942–946.
46. **Shaylor PJ *et al.*:** Paget's osteosarcoma–no cure in sight. *Sarcoma* 1999;3(3–4):191–192.
47. **Huvos AG:** Osteogenic sarcoma of bones and soft tissues in older persons. A clinicopathologic analysis of 117 patients older than 60 years. *Cancer* 1986;57(7):1442–1449.
48. **Mankin HJ, Hornicek FJ:** Paget's sarcoma: a historical and outcome review. *Clin Orthop Relat Res* 2005;438:97–102.
49. **Carnevale A, Lieberman E, Cárdenas R:** Li–Fraumeni syndrome in pediatric patients with soft tissue sarcoma or osteosarcoma. *Arch Med Res* 1997;28(3):383–386.
50. **Sadikovic B *et al.*:** Array comparative genomic hybridization in osteosarcoma. *Methods Mol Biol* 2013;973:227–247.
51. **Li FP, Fraumeni JF Jr:** Soft–tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71(4):747–752.
52. **Hansen MF:** Genetic and molecular aspects of osteosarcoma. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002;2(6):554–560.
53. **Levesque AA, Eastman A:** P53–based cancer therapies: is defective p53 the Achilles heel of the tumor? *Carcinogenesis* 2007;28(1):13–20.
54. **McIntyre JF *et al.*:** Germline mutations of the p53 tumor suppressor gene in children with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994;12(5):925–930.
55. **Kaseta MK *et al.*:** Prognostic value of bax, bcl–2, and p53 staining in primary osteosarcoma. *J Surg Oncol* 2008;97(3): 259–266.
56. **Kansara M, Thomas DM:** Molecular pathogenesis of osteosarcoma. *DNA Cell Biol* 2007;26(1):1–18.
57. **Patino García A *et al.*:** Genetic and epigenetic alterations of the cell cycle regulators and tumor suppressor genes in pediatric osteosarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(5): 362–367.
58. **Jensen RD, Miller RW:** Retinoblastoma: epidemiologic characteristics. *N Engl J Med* 1971;285(6):307–311.
59. **Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE:** Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer* 1986;53(5):661–671.
60. **Wang LL *et al.*:** Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund–Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet* 2001;102(1):11–17.
61. **Kitao S *et al.*:** Mutations in RECQL4 cause a subset of cases of Rothmund–Thomson syndrome. *Nat Genet* 1999;22(1): 82–84.
62. **Wang LL *et al.*:** Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund–Thomson syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(9):669–674.
63. **Siitonen HA *et al.*:** Molecular defect of rapadilino syndrome expands the phenotype spectrum of RECQL diseases. *Hum Mol Genet* 2003;12(21):2837–2844.
64. **Van Maldergem L *et al.*:** Revisiting the craniosynostosis–radial ray hypoplasia association: Baller–Gerold syndrome caused by mutations in the RECQL4 gene. *J Med Genet* 2006;43(2):148–152.
65. **Siitonen HA *et al.*:** The mutation spectrum in RECQL4 diseases. *Eur J Hum Genet* 2009;17(2):151–158.
66. **Debeljak M, Zver A, Jazbec J:** A patient with Baller–Gerold syndrome and midline NK/T lymphoma. *Am J Med Genet A* 2009;149A(4):755–759.
67. **Bachrati CZ, Hickson ID:** RecQ helicases: suppressors of tumorigenesis and premature aging. *Biochem J* 2003;374(Pt 3):577–606.
68. **Monnat RJ Jr:** Human RECQ helicases: roles in DNA metabolism, mutagenesis and cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2010;20(5):329–339.
69. **German J:** Bloom's syndrome. XX. The first 100 cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;93(1):100–106.
70. **Lauper JM *et al.*:** Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. *PLoS One* 2013;8(4): e59709.
71. **El–Khoury JM, Haddad SN, Atallah NG:** Osteosarcomatosis with Rothmund–Thomson syndrome. *Br J Radiol* 1997; 70:215–218.
72. **Hicks MJ *et al.*:** Clinicopathologic features of osteosarcoma in patients with Rothmund–Thomson syndrome. *J Clin Oncol* 2007;25(4):370–375.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 16

Efectos tardíos en supervivientes de osteosarcoma

Ricardo Gómez Martínez

INTRODUCCIÓN

Actualmente el tratamiento de los pacientes con osteosarcoma, consistente en el uso de combinaciones de diversos citotóxicos y la resección quirúrgica del tumor, proporciona supervivencias globales que son superiores a 50%.[1]

Dado que la mayoría de las recurrencias de osteosarcoma ocurren en los primeros cinco años a partir del diagnóstico, los pacientes que no muestran datos de enfermedad transcurrido este intervalo se consideran curados.

Desafortunadamente, casi 90% de estos supervivientes experimentan al menos una condición médica crónica relacionada con el tratamiento.[2]

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las secuelas que se presentan dependen de varios factores que interactúan entre sí: el tipo de cirugía para el control del tumor primario o sus metástasis, los fármacos utilizados y sus interacciones, la edad del paciente, la sensibilidad a los fármacos, la existencia de asociaciones genéticas para enfermedades específicas, el tiempo de seguimiento e incluso el medio social donde se desenvuelve el superviviente.

El conocimiento de los efectos tardíos que pueden presentar los supervivientes de osteosarcoma facilita la implementación de estrategias para su detección y tratamiento oportunos, optimizando los recursos disponibles y permitiendo el diseño de protocolos de tratamiento que incrementen la curabilidad de la enfermedad con menos toxicidad.

SECUELAS MUSCULOSQUELÉTICAS

Las secuelas musculosqueléticas son una de las principales causas de morbilidad entre los supervivientes de osteosarcoma. Actualmente la mayoría de los pacientes con más de cinco años en vigilancia fueron sometidos a amputación para el control del tumor primario; de acuerdo con el reporte del *Childhood Cancer Survivor Study,* publicado en 2009, 72% de los supervivientes de osteosarcoma evaluados habían sido amputados.[3] Tradicionalmente se ha considerado que la cirugía de salvamento de extremidad presenta resultados estéticos y funcionales superiores a los de la cirugía radical; sin embargo, está demostrado que no existen diferencias psicosociales ni funcionales entre los pacientes sometidos a salvamento de extremidad y los amputados.[4] Incluso muchos pacientes con preservación de la extremidad presentan complicaciones funcionales tardías.[2]

Uno de los primeros estudios realizados en supervivientes de osteosarcoma encontró que los adolescentes sometidos a salvamento de extremidad presentan más dificultades con la rehabilitación emocional que los amputados, los cuales parecen presentar una rápida aceptación de la pérdida de extremidad.[5] Es de sorprender que la edad en el momento del diagnóstico parece influir más en el ajuste psicosocial del paciente que el tipo de cirugía o la función física resultante.[6]

Ya que las tasas de supervivencia son similares en los pacientes amputados y los sometidos a salvamento de extremidad, la elección adecuada del procedimiento quirúrgico es un factor crítico que determinará en buena

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

medida la calidad de vida y la capacidad funcional del superviviente. Independientemente de si se trata de amputación o cirugía de salvamento, esta elección no se debe basar solamente en factores como la edad del paciente, la localización y la extensión local del tumor, sino que debe contemplar también factores de índole social, como la accesibilidad y el apego a un programa de rehabilitación, la comunidad en la que se desenvuelve e incluso el tipo de actividades que el paciente desarrolla habitualmente.

FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

La doxorrubicina fue introducida en el tratamiento del osteosarcoma a principios del decenio de 1970.[7] Actualmente no existe ningún protocolo de tratamiento de esta enfermedad que no la incluya, por lo que la posibilidad de que estos pacientes desarrollen cardiotoxicidad es una preocupación para los clínicos encargados de su tratamiento. Se ha reportado que la incidencia de insuficiencia cardiaca en supervivientes de cáncer pediátrico tratados con antraciclinas es de alrededor de 5%.[8,9] Sin embargo, las anormalidades subclínicas en la función sistólica, la diastólica y la disfunción autonómica parecen ser más frecuentes.[10] En un estudio clásico realizado en el *Memorial Sloan–Kettering Cancer Center,* en Nueva York, en poco más de 200 supervivientes que recibieron una mediana de dosis acumulada de doxorrubicina de 450 mg/m^2 (rango de 200 a 1 275 mg) se encontraron cambios ecocardiográficos en 23% de ellos a una media de siete años de concluido el tratamiento; ocho pacientes se volvieron sintomáticos, incluidos tres que presentaron muerte súbita.[11]

En uno de los pocos estudios longitudinales realizados en supervivientes de sarcomas óseos se evaluó la función cardiaca de 22 pacientes que habían recibido una mediana de dosis acumulada de doxorrubicina de 360 mg/m^2 (rango de 225 a 550 mg), encontrando disfunción sistólica en 9 y 27%, y disfunción diastólica en 18 y 45% de los supervivientes, a 14 y 22 años de concluido el tratamiento, respectivamente.[12]

Los factores de riesgo identificados en los pacientes con osteosarcoma para desarrollar cardiotoxicidad por antraciclinas incluyen:

1. Exposición a ciclofosfamida y metotrexato en conjunto con doxorrubicina.
2. Sexo femenino.
3. Patología cardiovascular previa.
4. Dosis acumulada de doxorrubicina superior a 450 mg/m^2 (o su equivalente en otras antraciclinas).
5. Edad en el momento del tratamiento (más frecuente en los pacientes más jóvenes).
6. Infusiones en bolo de la antraciclina.

Los mecanismos propuestos para el daño cardiaco por antraciclinas incluyen incremento del estrés oxidativo, disminución de los niveles de antioxidantes y grupos sulfhidrilo, inhibición de la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, liberación de sustancias vasoactivas, alteraciones en la función adrenérgica y disminución de la expresión de genes cardiacos específicos. Probablemente el daño al miocardio se produce por la combinación de varios de estos factores.[13]

La cardiomiopatía ocasionada por antraciclinas puede ser de inicio temprano (durante su administración y hasta cuatro semanas posteriores), caracterizada por arritmias y trastornos de la conducción e incluso síndrome miocarditis–pericarditis; o bien de inicio tardío (de cuatro semanas hasta muchos años después de la última dosis), la cual se puede manifestar espontáneamente o coincidir con un aumento en las demandas de oxígeno al músculo cardiaco (ejercicio, embarazo).

La biopsia endomiocárdica es la única prueba que puede revelar cambios histopatológicos característicos de cardiomiopatía por antraciclinas (pérdida de miofibrillas, distensión del retículo sarcoplásmico y vacuolización del citoplasma). A pesar de que el procedimiento es empleado por muchos especialistas, no es un estudio universalmente aceptado para el diagnóstico y la clasificación de la gravedad de la miocardiopatía por antraciclinas.[13] Tiene la desventaja de que es invasiva y requiere habilidad y experiencia del personal médico para la toma de biopsia y su interpretación.

Dada su disponibilidad, la ecocardiografía con toma de fracción de eyección ventricular es probablemente la prueba más utilizada para detectar alteraciones durante el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con antecedente de haber recibido antraciclinas. Estudios como el electrocardiograma, la ecocardiografía Doppler, la ventriculografía con radionúclidos y la tomografía por emisión de positrones con fluorina 18F–deoxiglucosa no son específicos, además de que presentan sensibilidad y especificidad muy variables.

FUNCIÓN RENAL

La disfunción renal en pacientes con osteosarcoma suele ser ocasionada por cualquiera de tres citotóxicos: me-

totrexato, cisplatino e ifosfamida. Dado que estos medicamentos comúnmente son administrados en un mismo régimen de tratamiento, los supervivientes de osteosarcoma presentan un incremento considerable en el riesgo de daño a la función renal.

Además de la administración de los citotóxicos ya comentados, los factores de predisposición para el daño renal en pacientes con osteosarcoma son la edad (mayor frecuencia en los pacientes más jóvenes), la enfermedad renal preexistente y la exposición a otros medicamentos nefrotóxicos.

Dichos medicamentos (metotrexato, cisplatino e ifosfamida) afectan en especial la función tubular de las nefronas y con menos frecuencia la función glomerular.

Los primeros protocolos de tratamiento de osteosarcoma en los que se emplearon altas dosis de metotrexato demostraron una alta incidencia de nefrotoxicidad, con tasas de mortalidad de hasta 6%.[14] Actualmente el empleo de hiperhidratación y alcalinización urinaria agresivas como medidas preventivas, así como el monitoreo de los niveles séricos de metotrexato, han disminuido la incidencia de daño renal por este citotóxico a menos de 2%.[1]

El cisplatino puede ocasionar un cuadro semejante al de la necrosis tubular aguda, manifestándose como un desequilibrio electrolítico principalmente a expensas de magnesio, potasio y calcio, y una disminución en la filtración glomerular. La alteración más frecuente es la pérdida de magnesio mediante la orina, que ocasionará de manera secundaria la pérdida de los otros electrólitos. La hipomagnesemia (reportada durante el tratamiento con cisplatino hasta en 90% de los pacientes) persiste al finalizar el tratamiento en aproximadamente 12 a 20% de los supervivientes. Las dosis acumuladas de cisplatino de 500 a 600 mg/m^2, ocasionan una disminución leve de la función glomerular en 60% de los pacientes, la cual suele mejorar lentamente con el tiempo.[15]

Por su parte, la ifosfamida en dosis acumuladas de 30 g/m^2 ocasiona disfunción tubular proximal en aproximadamente 66% de los supervivientes, a una media de tres meses de concluido el tratamiento, con una incidencia de síndrome de Fanconi de hasta 7%,[16] ocasionando manifestaciones clínicas de acidosis metabólica, hipofosfatemia e hipocalemia, debido a las alteraciones en la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfatos y bicarbonato.

La disfunción glomerular por ifosfamida es más rara, observándose sobre todo en los pacientes que ya presentan toxicidad tubular. Las dosis acumuladas de 62 g/m^2 ocasionarán tasas de filtración glomerular inferiores a 60 mL/min/1.73 m^2 SC en 9% de los pacientes a una media de seis meses de concluido el tratamiento.[17] Las dosis acumuladas superiores a esta cifra pueden ocasionar insuficiencia renal.[18]

Por todo lo anterior, es indispensable que todo superviviente de osteosarcoma sea valorado periódicamente por un nefrólogo, a fin de detectar y tratar tempranamente las alteraciones renales que se presenten, evitando la progresión del daño renal.

FUNCIÓN AUDITIVA

La exposición de los pacientes con osteosarcoma a compuestos derivados del platino (principalmente cisplatino y en menor grado el carboplatino en altas dosis) los coloca en riesgo de sufrir pérdida de la audición. En términos generales, alrededor de 50% de los pacientes que reciben cisplatino como parte de los regímenes de quimioterapia presentan algún grado de pérdida irreversible de la audición.[19] Aunque la susceptibilidad a la ototoxicidad por compuestos del platino es variable (38 a 47% de esta susceptibilidad es individual y debida a variaciones genéticas),[20] las dosis acumuladas y la edad del paciente son los factores clínicos al considerar el riesgo de ototoxicidad; las dosis acumuladas de 400 mg/m^2 de cisplatino presentan un riesgo de moderado a severo de pérdida de la audición en 5% de los pacientes mayores de 15 años de edad.[21] Este riesgo se incrementa de manera significativa con la exposición a aminoglucósidos y diuréticos de asa, medicamentos administrados con frecuencia como parte de los cuidados de sostén de estos pacientes. Otros factores que pueden contribuir al daño auditivo son una función renal disminuida y la coexistencia de patologías como otitis crónica y derrame de oído medio.

El mecanismo fisiopatológico de daño auditivo por compuestos derivados del platino ocurre mediante la interferencia en la señal de transducción del órgano de Corti. El daño se produce en tres sitios: las células vellosas (células efectoras), el ganglio espiral (nervio principal de la cóclea) y la estría vascular (su principal aporte sanguíneo).[22] La depleción de magnesio —catión requerido para mantener la permeabilidad de las células efectoras y el flujo sanguíneo coclear— es otro mecanismo que interviene, al afectar la composición iónica de la endolinfa y la perilinfa, disminuyendo la capacidad de generar un potencial de acción en la cóclea.[23]

Los compuestos de cisplatino ocasionan sordera neurosensorial, que involucra inicialmente los sonidos de alta frecuencia (4 000 a 8 000 Hz). El incremento en la

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dosis acumulada de estos compuestos, la utilización de otros citotóxicos y la coexistencia de otras patologías en el oído ocasionarán progresión del daño hasta alcanzar los rangos de frecuencia de comprensión del lenguaje (500 a 2 000 Hz).

Se considera que el daño en la audición es permanente y estable una vez que el tratamiento concluye. Sin embargo, se ha reportado daño progresivo con el tiempo; Bertolini observó pérdida progresiva de la audición hasta 136 meses después de haber concluido el tratamiento en una cohorte de supervivientes de tumores sólidos malignos en edad pediátrica.[24]

Tradicionalmente el carboplatino en dosis convencionales (no mieloablativas) no se considera ototóxico, pero un estudio realizado en 175 niños con retinoblastoma que recibieron carboplatino en dosis habituales reportó ocho casos de pérdida de audición; siete de ellos presentaron daño a una mediana de 3.7 años de concluido el tratamiento.[25] Si bien los pacientes con retinoblastoma presentan características que los hacen más susceptibles al daño auditivo que los pacientes con osteosarcoma —una edad menor y en algunos casos la aplicación de radioterapia en el cráneo—, este estudio demuestra la necesidad de efectuar una vigilancia a largo plazo de la audición a todo paciente que recibe derivados del platino como parte del tratamiento.

FERTILIDAD

Los factores de riesgo en los pacientes con osteosarcoma para el desarrollo de esterilidad en los supervivientes incluyen:

1. El tratamiento con agentes alquilantes.
2. La edad al diagnóstico (las gónadas puberales y pospuberales son más sensibles a los efectos del tratamiento).
3. El sexo del paciente (los testículos son más sensibles al daño por quimioterapia que los ovarios).

El daño ovárico ocasionado por quimioterapia se caracteriza por una marcada pérdida de folículos primordiales, posiblemente por cambios apoptósicos en las células de la pregranulosa,[26,27] mientras que en los testículos, el epitelio germinal es el principal afectado. En ambos sexos el desarrollo puberal suele ser normal.

La esterilidad en los supervivientes de osteosarcoma no parece ocupar un lugar preponderante entre las secuelas del tratamiento. Un estudio realizado en Japón en 45 supervivientes con cinco o más años de concluido el tratamiento reportó una proporción de fertilidad (número de personas con descendencia/número de personas casadas) de 76%, concluyendo que la quimioterapia utilizada en el tratamiento de osteosarcoma tiene poco efecto en la fertilidad de los pacientes.[28] Otro estudio posterior encontró que la intensidad de la quimioterapia puede afectar la fertilidad en supervivientes masculinos.[29] En ambos estudios el número de pacientes es pequeño e impide establecer conclusiones definitivas.

Por otra parte, los investigadores del Instituto Ortopédico Rizzoli estudiaron a 92 supervivientes femeninos de osteosarcoma entre los 14 y los 51 años de edad (mediana 26), con una mediana de 9.6 años de concluido el tratamiento (rango de 3 a 16), sin encontrar alteraciones en la función reproductiva. A pesar de que 69% de las pacientes presentaron amenorrea durante el tratamiento —excepto dos (de 39 y 43 años)—, el resto de los ciclos menstruales se reiniciaron después de finalizado el tratamiento.[30] En ninguno de los estudios mencionados se encontraron anomalías congénitas en la descendencia.

SEGUNDAS NEOPLASIAS MALIGNAS

Sin lugar a dudas, una de las complicaciones tardías más temidas en el superviviente de cáncer pediátrico es la presencia de un segundo tumor maligno.

Aunque el riesgo relativo en supervivientes de osteosarcoma es alto cuando se compara con la población general, resulta inferior al de los supervivientes de sarcoma de Ewing.

Existen pocos reportes acerca de la incidencia de segundas neoplasias en pacientes curados de osteosarcoma; la incidencia acumulativa varía entre 0.9 y 3% a 10 años,[31–33] alcanzando 5.4% después de 25 años del diagnóstico inicial.[2]

Aunque son raras, la mayoría de las segundas neoplasias malignas en supervivientes de osteosarcoma ocurren después de 10 años del diagnóstico inicial, siendo más afectado el sexo femenino.[34,35]

Las segundas neoplasias malignas reportadas con más frecuencia en supervivientes de osteosarcoma son las leucemias, el cáncer de mama, los tumores del sistema nervioso central, los carcinomas y los sarcomas de tejidos blandos.[1,33]

Los agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento de los pacientes con osteosarcoma, que se sabe que están asociados con la inducción de segundos cán-

ceres, son los alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida), el etopósido y la doxorrubicina. El pronóstico de una segunda neoplasia maligna es pobre, con una supervivencia a cinco años menor de 40%.

SECUELAS NEUROPSICOLÓGICAS Y CALIDAD DE VIDA

Cuando se comparan con sus hermanos, los supervivientes de osteosarcoma presentan con más frecuencia problemas crónicos de salud y dificultades para obtener seguros médicos.[36] Sin embargo, en términos de salud mental, ansiedad y salud en general, no resultan muy diferentes respecto a otros supervivientes de tumores sólidos malignos de la niñez.

Los supervivientes de osteosarcoma suelen reportar con frecuencia una funcionalidad disminuida, limitación en sus actividades y dolor, pero, dados los porcentajes de amputaciones que todavía se observan entre ellos, cabría esperar una mayor frecuencia en el reporte de estas alteraciones. Como ya se mencionó en el apartado de secuelas musculosqueléticas, el estatus psicológico de los supervivientes sometidos a amputación es muy similar al de los sometidos a preservación de la extremidad.[37]

El estatus marital, el empleo y la escolaridad de los supervivientes de osteosarcoma suele ser similar al de otros supervivientes de cáncer pediátrico. Sin embargo, al compararse con sus hermanos existen diferencias notables, lo que hace necesario la intervención de servicios de apoyo que ayuden a mejorar su integración social.

CONCLUSIONES

Actualmente la mayoría de los pacientes con osteosarcoma no metastásico alcanzan supervivencias prolongadas y en la mayoría de los casos se considerarán curados. La mayor parte de estos supervivientes experimentarán al menos una secuela derivada del tratamiento, por lo que son una población en riesgo que requiere vigilancia de por vida.

Es importante que los clínicos estén familiarizados con los efectos tardíos que pueden presentar los supervivientes de osteosarcoma, a fin de efectuar el reconocimiento y el tratamiento oportunos de los mismos, disminuyendo el impacto de estas secuelas en la calidad de vida de esta población.

Finalmente, la evaluación prospectiva de los pacientes con osteosarcoma que se encuentran en tratamiento permitirá conocer el impacto de los protocolos actuales de tratamiento en la supervivencia y su repercusión en la calidad de vida de los supervivientes, permitiendo el desarrollo de protocolos de tratamiento menos tóxicos.

REFERENCIAS

1. **Janeway KA, Grier HE:** Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. *Lancet Oncol* 2010;11:670–678.
2. **Nagarajan R, Kamruzzaman A, Ness KK, Marchese VG, Sklar C *et al.*:** Twenty years of follow–up of survivors of childhood osteosarcoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2011;117:625–634.
3. **Nagarajan R, Mogil R, Neglia JP, Robinson LL, Ness KK:** Self–reported global function among adult survivors of childhood lower–extremity bone tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Cancer Surv* 2009;3: 59–65.
4. **Robert RS, Ottaviani G, Huh W, Palla S, Jaffe N:** Psychosocial and functional outcomes in long–term survivors of osteosarcoma: a comparison of limb–salvage surgery and amputation. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:990–999.
5. **Kagan L:** Use of denial in adolescents with bone cancer. *Health Social Work* 1976;1:70–87.
6. **Felder Puig R, Formann AK, Mildner A, Bretschneider W, Bucher B *et al.*:** Quality of life and psychosocial adjustment of young patients after treatment of bone cancer. *Cancer* 1998;83:69–75.
7. **Cortés EP, Holland JF, Wang JJ, Sinks LF:** Doxorubicin in disseminated osteosarcoma. *JAMA* 1972;10:1132–1138.
8. **Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML *et al.*:** Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1997;15:1544–1552.
9. **Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voute PA:** Anthracycline–induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long–term follow–up study. *J Clin Oncol* 2001;19:191–196.
10. **Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM *et al.*:** Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:2629–2636.
11. **Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Murphy ML:** Cardiac toxicity 4–20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672–1677.
12. **Brouwer CA, Gietema JA, van den Berg MP, Bink Boel-**

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

kens TE *et al.:* Long–term cardiac follow–up in survivors of a malignant bone tumor. *Ann Oncol* 2006;17:1586–1591.
13. **Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS:** Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology* 2010;115:155–162.
14. **Von Hoff DD, Penta JS, Helman LJ, Slavik M:** Incidence of drug–related deaths secondary to high–dose methotrexate and citrovorum factor administration. *Cancer Treat Rep* 1977;61:745–748.
15. **Brock PR, Koliouskas DE, Barratt TM, Yeomans E, Pritchard J:** Partial reversibility of cisplatin nephrotoxicity in children. *J Ped* 1991;118:531–534.
16. **Rossi R, Godde A, Kleinebrand A, Riepenhausen M, Boos J *et al.:*** Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide–induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:159–165.
17. **Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC:** Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2000;82:1636–1645.
18. **Berrak SG, Pearson M, Berberoglu S, Ilhan IE, Jaffe N:** High–dose ifosfamide in relapsed pediatric osteosarcoma: therapeutic effects and renal toxicity. *Ped Blood Cancer* 2005;44:215–219.
19. **Grewal S, Merchant T, Reymond R, McInerney M, Hodge C *et al.:*** Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2010;125:938–950.
20. **Dolan ME, Newbold KG, Nagasubramanian R, Wu X, Ratain MJ *et al.:*** Heritable and linkage analysis of sensitivity to cisplatin–induced ototoxicity. *Cancer Res* 2004;64: 4353–4356.
21. **Li Y, Womer RB, Silber JH:** Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and cumulative dose. *Eur J Cancer* 2004;40:2445–2451.
22. **Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjee D, Ramkumar V:** Mechanisms of cisplatin–induced ototoxicity and prevention. *Hear Res* 2007;226:157–167.
23. **Brusilow S, Gordes E:** The mutual independence of the endolymphatic potential and the concentrations of sodium and potassium in endolymph. *J Clin Invest* 1973;52:2517–2521.
24. **Kushner BH, Budnick A, Kramer K, Modak S, Cheung NK:** Ototoxicity from high–dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 2006;107:417–422.
25. **Jehanne M, Lumbroso Le Rouic L, Savignoni A, Aerts I, Mercier G *et al.:*** Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:637–643.
26. **Familiari G, Caggiati A, Nottola SA, Ermini M, Di Benedetto MR *et al.:*** Ultrastructural of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Human Reprod* 1993;8:2080–2087.
27. **Pérez GI, Knudson CM, Leykin L, Korsemeyer SI, Tilly JL:** Apoptosis–associated signaling pathways are required for chemotherapy–mediate female germ cell destruction. *Nat Med* 1997;3:1228–1232.
28. **Yonemoto T, Tatezaki S, Ishii T, Hagiwara Y:** Marriage and fertility in long–term survivors of high–grade osteosarcoma. *Am J Clin Oncol* 2003;26:513–516.
29. **Yonemoto T, Ishii T, Takeuchi Y, Hagiwara Y, Iwata S *et al.:*** Recently intensified chemotherapy for high–grade osteosarcoma may affect fertility in long–term male survivors. *Anticancer Res* 2009;29:763–768.
30. **Longhi A, Porcu E, Petracchi S, Varsari M, Conticini L *et al.:*** Reproductive functions in female patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for localized osteosarcoma of the extremity. *Cancer* 2000;89:1961–1965.
31. **Pratt CB, Meyer WH, Luo X, Cain AM, Kaste SC *et al.:*** Second malignant neoplasms occurring in survivors of osteosarcoma. *Cancer* 1997;80:960–965.
32. **Aung L, Gorlick RG, Shi W, Thaler H, Shorter NA *et al.:*** Second malignant neoplasms in long–term survivors of osteosarcoma: Memorial Sloan–Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 2002;95:1728–1734.
33. **Goldsby R, Burke C, Nagarajan R, Zhou T, Chen Z *et al.:*** Second solid malignancies among children, adolescents and young adults diagnosed with malignant bone tumors after 1976: follow–up of a Children's Oncology Group Cohort. *Cancer* 2008;113:2597–2604.
34. **Hauben EI, Arends J, Vandenbroucke JP, van Asperen CJ, van Marck E *et al.:*** Multiple primary malignancies in osteosarcoma patients. Incidence and predictive value of osteosarcoma subtype for cancer syndromes related with osteosarcoma. *Eur J Hum Genet* 2003;11:611–618.
35. **Bacci G, Ferrari C, Longhi A, Ferrari S, Forni C *et al.:*** Second malignant neoplasm in patients with osteosarcoma of the extremities treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:774–780.
36. **Nagarajan R, Neglia J, Clohisy D, Yasui Y, Greenberg M *et al.:*** Education, employment, insurance, and marital status among 694 survivors of pediatric lower extremity bone tumors. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003;97:2554–2564.
37. **Rougraff BT, Simon MA, Kneis JS, Greenberg DB, Mankin HJ:** Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur: a long term oncological, functional, and quality–of–life study. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(5):649–656.

Capítulo 17

Rehabilitación integral del paciente con osteosarcoma

José Méndez Venegas, Jimena Quinzaños Fresnedo, Araceli Castellanos Toledo

INTRODUCCIÓN

Como se ha mencionado en capítulos previos, el osteosarcoma es el tumor maligno primario de hueso más frecuente en niños y adolescentes, cuya mayor incidencia sucede entre los 10 y los 25 años de edad,[1,2] etapa en la que, principalmente en la adolescencia, el desarrollo de la personalidad y el fortalecimiento de las características conductuales son de gran importancia y de gran impacto para todos los seres humanos. Un diagnóstico de malignidad y la propuesta de un tratamiento potencialmente agresivo, generador de una mutilación en esta etapa de la vida, pueden ser la causa de un serio conflicto en el adolescente mismo y entre él, su familia y el apego al tratamiento médico. El solo diagnóstico de malignidad provoca una reacción de duelo, con sentimientos de enojo por la pérdida que se presenta en los mejores años de su vida, considerando el tratamiento que se propone como un suceso catastrófico.

INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA COMO PUNTO FUNDAMENTAL DE LA TERAPIA DE REHABILITACIÓN INTEGRAL

Gracias al desarrollo de diversas alternativas para el manejo del osteosarcoma, el progreso en su clasificación radiológica, las técnicas de biopsia, el diagnóstico histológico, las opciones quirúrgicas, la quimioterapia adyuvante y los cuidados de apoyo,[1] ha habido un mejoramiento en las tasas de supervivencia a cinco años, las cuales van de 15 a 20% a principios del decenio de 1970[3] a 68% en la actualidad;[1,3] sin embargo, una de las posibles consecuencias a largo plazo para estos pacientes sigue siendo la discapacidad.[4]

En general, casi 20% de los niños que sobreviven al cáncer llegan a mostrar algún tipo de limitación física, con repercusiones importantes en la participación escolar o laboral hasta en 8%, por lo que el manejo rehabilitador integral en el tratamiento de los niños con cáncer emerge como uno de los puntos más importantes dentro del mismo.[4,5]

En el caso del osteosarcoma, las intervenciones quirúrgicas a las que son sometidos los pacientes con esta neoplasia se acompañan de importantes retos físicos, psicosociales y socioeconómicos, tanto para los pacientes mismos como para el especialista en estos campos, quienes deben interactuar en las fases aguda y crónica para lograr un impacto en la funcionalidad y la calidad de vida.[6] Por esto mismo, la rehabilitación tanto psicológica como funcional musculosquelética debe iniciar desde el mismo día en que se hace el diagnóstico de osteosarcoma, ya que es parte fundamental de las herramientas con que el oncólogo pediatra cuenta para lograr la máxima recuperación, calidad de vida y adecuada reinserción del niño a la sociedad.[4]

Los efectos secundarios de un tratamiento antineoplásico intenso, de la cirugía conservadora o radical, y la amenaza potencial de una enfermedad progresiva que lo puede llevar a perder la vida o una parte de su cuerpo, o ambas, pueden provocar que los pacientes experimen-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ten una gran dificultad para adaptarse a los tratamientos médicos y para afrontar con facilidad todas las decisiones tomadas y cambios hechos con respecto a los mismos, por lo que la preparación psicológica se convierte, entonces, en la intervención más importante desde el momento del diagnóstico, durante la fase de quimioterapia y durante las fases previa y posterior a la cirugía, con la participación integrada de todo el equipo multidisciplinario —cirujano, oncólogo médico, especialista en rehabilitación y psicooncólogo— para la toma de todas las decisiones terapéuticas y para la comunicación de las mismas al paciente y su familia.

Aunque la adherencia al tratamiento es un tema de salud importante para los adultos con una enfermedad crónica, la investigación sugiere que es una preocupación aún mayor en poblaciones de adolescentes, en quienes normalmente la conducta negativa hacia la autoridad es característica. Asimismo, se estima que en 33 a 60% de los casos ocurre con una conducta intencional de no cooperar con el equipo de salud y de no aceptar la responsabilidad y el autocuidado.

La falta de adherencia terapéutica en el cáncer pediátrico es un fenómeno relativamente poco estudiado, en comparación con otras condiciones pediátricas, como la diabetes juvenil, el asma y la artritis juvenil. Algunas publicaciones sobre la adherencia a la quimioterapia en adolescentes con cáncer han reportado que las mediciones de depresión, autoconcepto y soporte familiar se correlacionan significativamente con las mediciones de niveles séricos de los medicamentos usados en el tratamiento de su enfermedad, sugiriendo que el adolescente asume una conducta de escasa adherencia al tratamiento, en la que las variables afectivas y sociales modifican e influyen la conducta final.[7,8]

Es por ello que la evaluación del paciente y su familia se debe realizar desde el día en que se proporciona el diagnóstico de malignidad; asimismo, se deben evaluar los estilos de afrontamiento, la personalidad, la etapa del desarrollo psicosocial, la red de apoyo social con la que cuentan y el inicio de una terapia cognoscitivo–conductual para evitar el abandono. También se debe esclarecer muy bien la información que se da y recibe el paciente, para que la forma de afrontamiento sea la adecuada y disminuya la confusión, ya que los familiares tienen exceso de información e influencia de la comunidad y de los diferentes medios de información, incluyendo internet, los cuales generan muchas veces miedo, incertidumbre y dificultad en la toma de decisiones, en especial acerca del tratamiento quirúrgico y el proceso de rehabilitación física posterior.

Es muy importante, entonces, que el equipo de salud pueda plantear la preparación psicológica prequirúrgica del paciente y de su familia por lo menos una semana previa a la cirugía, mediante técnicas de relajación, imaginería e imagen digital por computadora para disminuir la ansiedad y la tensión por el procedimiento. Se sabe que esto mejora su respuesta de aceptación antes y después de la cirugía, sobre todo cuando se trata de una cirugía radical, en la que la pérdida de una parte de su cuerpo es inevitable, lo que incrementa aún más el enojo y la tristeza por la noticia, ya que la mayoría de los pacientes asisten con la expectativa de conservar la extremidad afectada por la neoplasia, bajo la esperanza de someterse sólo a una resección parcial que les permita no perder toda la extremidad afectada. Este pensamiento es el más normal y común en los pacientes que presentan este problema, por lo que el proceso de adaptación y permiso de ellos para realizar la cirugía requiere al menos una semana para consolidar el proceso cognoscitivo y emocional de aceptación y permiso para la realización de la misma. La experiencia nos permite expresar que al menos 90% de estos pacientes piensan de esa forma y que sólo en los casos (los menos) en los que el dolor y el volumen tumoral son muy grandes el paciente solicita la realización de una cirugía radical.

La participación de todos los especialistas que forman el equipo de oncología debe ser muy precisa y consensuada en esos momentos, para que cada uno pueda proponer el momento ideal de la intervención, para el control del dolor, la rehabilitación integrada y el soporte social, principalmente.

El miedo es considerado como el movimiento de una reacción emocional hacia un objetivo de anulación, y el dolor crónico es asociado con el movimiento hacia muchos objetivos de anulación; por ejemplo, el hecho de ser dependiente de otros induce el miedo,[9] lo que está considerado dentro del patrón de comportamiento de los adolescentes con osteosarcoma y que es de gran valor e importancia para lograr una rehabilitación integral.

De acuerdo con la literatura y la experiencia, se espera que el dolor y la sensación de miembro fantasma después de una cirugía radical (amputación o desarticulación de la extremidad afectada) sean de menor intensidad si se han proporcionado apoyo psicológico y buen control analgésico previo a la cirugía, lo cual favorece la recuperación y el egreso del paciente de forma más rápida. En los casos de un gran volumen tumoral o dolor se recomienda establecer un control analgésico previo a la cirugía —al menos dos días antes del procedimiento radical— con neuromoduladores, que mejoran la respuesta a nivel cortical y periférico, y están estrechamente relacionados con los centros neurológicos de las emociones que entrelazan la ansiedad, la depresión, el dolor y la sensación de miembro fantasma.

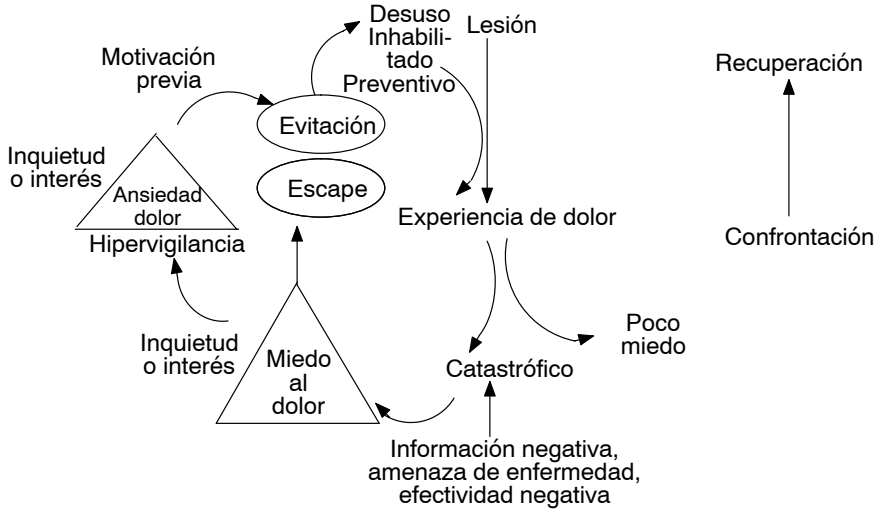


Figura 17–1. El miedo al dolor genera una conducta inadecuada para la recuperación.

La sensación de miembro fantasma es muy común en los pacientes que han sufrido la pérdida inaceptable de una de sus extremidades. Esta situación puede estar presente en los pacientes con osteosarcoma que son amputados de la extremidad afectada por la neoplasia, con una etiología neurofisiológica y psicofisiológica como parte de la imagen y el esquema corporal; este síntoma casi siempre aparece inmediatamente después del evento quirúrgico, y consiste en la sensación de tener aún consigo la extremidad ya amputada, experimentando todas las funciones sensitivas y motoras de la extremidad como si aún la tuvieran con ellos (dolor, comezón, mioclonías, etc.). El síntoma desaparece en la porción distal y proximal en un periodo aproximado de un mes. El dolor de miembro fantasma es una condición clínica real, por lo que requiere un control analgésico y emocional mediante adyuvantes, como ansiolíticos o antidepresivos.

El ajuste o la adaptación del paciente amputado estarán relacionados con los antecedentes de personalidad y su preparación psicológica, interés, estilos de afrontamiento y sistema de red social, de tal forma que la rehabilitación se inicia cuando su actitud y su reacción emocional son favorables; de lo contrario asume una actitud dependiente, con escasa participación y miedo al dolor incidental (figura 17–1).

Como el movimiento se asocia con dolor y miedo, éste puede ser un motivo suficiente para que el adolescente rechace al terapeuta o al médico que le pide que haga alguna actividad física o de rehabilitación.

Cuando el adolescente presenta un estilo de afrontamiento mal adaptativo se limitan el ajuste y la aceptación del tratamiento, acompañados de múltiples trastornos afectivos y conductuales, aumentando el riesgo de que se presenten cuadros depresivos severos y complicaciones colaterales del tratamiento.

Para disminuir estos riesgos el área de psicooncología siempre debe proponer el siguiente esquema de intervención para los pacientes con osteosarcoma como parte de su manejo integral e interdisciplinario:

- Conocer al paciente y su familia desde el momento del diagnóstico.
- Realizar una entrevista en el momento del diagnóstico para valorar los aspectos antes mencionados.
- Utilizar escalas de personalidad, autoconcepto, ansiedad y calidad de vida para el niño.
- Entrevista con la familia para esclarecer el plan de tratamiento.
- Favorecer la toma de decisiones y la adherencia al tratamiento, para evitar el abandono y rechazo del plan terapéutico.
- Preparación psicológica para cirugía radical o conservadora.
- Identificar los problemas que se presenten a lo largo del tratamiento.
- Establecer un modelo de intervención psicoterapéutica desde el momento del ingreso y a lo largo del tratamiento, que continúe durante la vigilancia.
- Seguimiento de los pacientes y su familia una vez terminado el tratamiento oncológico integral.
- Ofrecer cuidados paliativos cuando sea necesario, hasta el final de la vida.

La parte más importante de este programa, que permite la toma de decisiones terapéuticas y del buen funciona-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

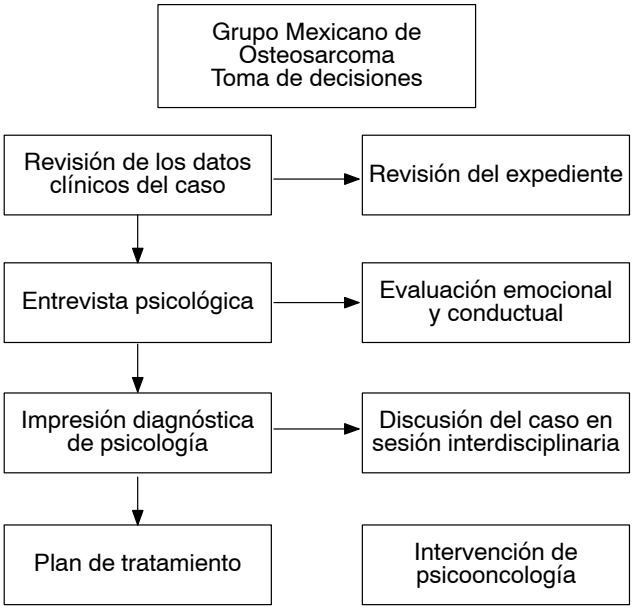


Figura 17–2. Modelo de intervención de psicooncología para el Grupo Mexicano de Osteosarcoma.

miento, implica contar con una excelente comunicación entre los miembros del equipo interdisciplinario, incluyendo el cirujano oncólogo, el oncólogo médico, el rehabilitador, el trabajador social, el psicooncólogo y la enfermera.

El propósito fundamental de la intervención cognitivo–conductual, que es una de las técnicas psicológicas más utilizadas en el ámbito de la salud por su eficacia y utilidad durante las diferentes etapas del proceso de enfermedad, es producir los cambios emocionales, cognoscitivos y conductuales suficientes para que el paciente y su familia afronten de forma adaptativa favorable su enfermedad y el tratamiento oncológico integral (figura 17–2). El plan integral de soporte para el niño y el adolescente con osteosarcoma debe ser interdisciplinario, de tal forma que todos los que están involucrados en su tratamiento estén de acuerdo en qué es lo mejor para cada uno de los casos, individualizando cada uno de ellos según las características del problema, la localización del tumor, la histología, el volumen tumoral, la estadificación, etc.

En general el manejo rehabilitador integral del paciente oncológico pediátrico debe incluir un equipo interdisciplinario y multidisciplinario. Idealmente cada oncólogo pediatra debe trabajar en conjunto con pediatras, cirujanos, médicos rehabilitadores, residentes, asistentes médicos, enfermeros, psicólogos y trabajadores sociales.[10]

En el equipo de terapia se incluyen también terapeutas físicos, ocupacionales y del lenguaje en casos particulares. En el manejo integral de los pacientes pediátricos con osteosarcoma resultan de suma importancia la cooperación, el trabajo en equipo y la comunicación entre todos los profesionales con la finalidad de alcanzar las metas planteadas.[11]

En algunos centros se fomentan las sesiones de integración, donde el equipo multidisciplinario e interdisciplinario analiza cada caso, con la finalidad de establecer metas y objetivos, evaluar los resultados y modificar el plan en caso necesario.

REHABILITACIÓN FÍSICA

El médico rehabilitador es parte fundamental de la terapia de equipo y es la piedra angular de la rehabilitación funcional musculosquelética desde que se hace el diagnóstico de osteosarcoma de la extremidad. El especialista en rehabilitación y el terapeuta en rehabilitación deben hacer una valoración minuciosa inicial para determinar qué aparatos y sistemas del organismo de los pacientes presentan alguna limitación, cuáles están en riesgo de presentarla y cuáles son las funciones preservadas con las que se iniciará el tratamiento. A partir de esto se elaborará un plan de tratamiento que sólo debe terminar en el momento en el que el niño se reintegra a la sociedad,[12] restaurando la función, minimizando la discapacidad y las limitaciones causadas por el cáncer y los tratamientos asociados, y disminuyendo la carga de los cuidados necesarios para mantener su dignidad personal y mejorar su calidad de vida.[13]

Igual que la intervención cognitivo–conductual, el manejo rehabilitador físico siempre se debe enfocar en el paciente y lograr la participación activa de la familia —sobre todo por tratarse de pacientes pediátricos—, para que participe en el establecimiento de metas, en la planeación del tratamiento y en el cuidado del paciente.[14,15]

La participación coordinada y constante de los pacientes y sus familiares siempre tiene resultados positivos en el apego y los resultados terapéuticos.[14]

En los pacientes con cáncer avanzado, a pesar de que se adaptan a los cambios con facilidad, cada limitación puede acarrear un compromiso funcional y con menor resiliencia para el siguiente reto, por lo que resulta vital que el manejo rehabilitador del cáncer se lleve a cabo desde una postura anticipatoria hasta una preventiva.[16]

Existen diversos factores que pueden complicar el proceso de rehabilitación física que deben ser considerados. Debido a lo extenso de los procedimientos qui-

rúrgicos y a algunos de los efectos adversos de la quimioterapia, los pacientes suelen manifestar cambios cosméticos y limitaciones funcionales después del tratamiento del osteosarcoma.[17] Las limitaciones posquirúrgicas más frecuentes son las alteraciones en el movimiento y la marcha, la disminución de la fuerza, la limitación de los arcos de movilidad y las alteraciones en el equilibrio y la coordinación.

Los retos emocionales y fisiológicos que se asocian a los pacientes en este grupo etario aumentan con la complejidad de la enfermedad y del tratamiento, por lo que es de suma importancia la educación temprana del paciente y la familia acerca de lo riguroso y potencialmente largo que puede ser el proceso de rehabilitación física.[11]

La mayoría de las veces los pacientes no son referidos al servicio de rehabilitación hasta después de que se realiza el manejo quirúrgico, lo cual es un descuido importante, ya que la referencia temprana al servicio de rehabilitación permite una mejor adaptación del paciente a la vida con cáncer por el establecimiento de una intervención temprana y de metas factibles discutidas antes de la realización de cualquier tipo de cirugía radical (amputación o desarticulación) y de preservación (salvamento) de la extremidad afectada. Por otro lado, la valoración previa al procedimiento quirúrgico le permite al rehabilitador conocer los niveles funcionales premórbidos, que incluyen los niveles de actividad física en el juego y los deportes apropiados a la edad.

En comparación con los pacientes adultos con osteosarcoma, la población pediátrica suele participar más en actividades deportivas. Por lo tanto, resulta muy importante conocer las expectativas del paciente y sus familiares en relación con los resultados, que incluyen el retorno a la movilidad y al patrón de marcha normal o prácticamente normal, a la independencia en el autocuidado, a las actividades deportivas, de esparcimiento o de alta exigencia física, y al regreso a la escuela o al trabajo.[11,17]

Existen varios estudios que comparan la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes con osteosarcoma que han sido sometidos a amputación con las de los pacientes que tuvieron una cirugía de salvamento, y todos han demostrado resultados similares.[4,18,19] Es muy importante que el paciente y sus familiares los conozcan, ya que podrán tomar una mejor decisión y serán capaces de establecer metas factibles a largo plazo.

La cultura, las expectativas y las actitudes de los pacientes y sus familiares desempeñan un papel esencial en el apego del paciente al proceso de la rehabilitación física.

Los factores que comúnmente influyen de forma negativa en la participación y el apego del paciente a la terapia física incluyen los factores emocionales, como la depresión, la ansiedad, el miedo, la presión de los padres, la alteración de la imagen corporal, el sentido de pérdida de control y la sobreprotección de la familia,[20,21] por lo que es muy importante que la rehabilitación física funcional musculosquelética siempre se acompañe de la intervención psicológica cognitivo–conductual.

La corta edad de los pacientes también suele complicar el proceso de rehabilitación. En efecto, la escasa percepción del cuerpo y de las limitaciones físicas afecta de forma importante los mecanismos de afrontamiento y la reinserción social exitosa.[11] A esto se añade que los pacientes más jóvenes suelen sufrir mayor ansiedad con los procedimientos médicos y terapéuticos,[20] pues se ha demostrado que existen malas interpretaciones de los objetivos del tratamiento y la causa de la enfermedad que se relacionan con el desarrollo cognitivo del niño.[22]

Es muy importante tener en cuenta todos los factores que pueden interferir en el proceso de rehabilitación. En caso de presentarse alguno, se debe dar un manejo oportuno para evitar mayores complicaciones.

CONCEPTOS ACTUALES DE LA TERAPIA DE REHABILITACIÓN FÍSICA EN PACIENTES CON OSTEOSARCOMA

Fase prequirúrgica

Como se ha mencionado, la intervención temprana del médico rehabilitador tiene ventajas considerables. En esta etapa se debe realizar una historia clínica completa que incluya aspectos propios de la rehabilitación. En el interrogatorio se debe enfatizar en la semiología del dolor. Al mismo tiempo, es importante determinar el estado premórbido en las áreas de la función motora gruesa y fina, el procesamiento cognoscitivo, la adaptación psicosocial, las habilidades de comunicación y la participación social. Se debe realzar la forma en que estos factores interactúan en la participación del paciente en las actividades de la vida diaria en la casa, la escuela, el trabajo y la comunidad. Finalmente, como parte de la evaluación integral, se deben identificar la estructura familiar, las barreras arquitectónicas y la cantidad y el tipo de asistencia requeridos. Todo esto tiene la finalidad de establecer metas y desarrollar un plan de manejo.

La información que los pacientes reciben en la entrevista inicial es muy valiosa, a pesar de que algunos esperan una mala noticia. Asimismo, es muy importante la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

manera en que los pacientes y sus familiares perciben la participación de los miembros del equipo, quienes a su vez deben facilitarles la oportunidad de hablar de su enfermedad e indicarles que su participación puede beneficiar a otros que viven este mismo problema, creando conciencia de que no sólo el aspecto físico es lo importante, sino el conjunto de los aspectos emocionales, familiares y sociales. En la exploración física se debe realizar una evaluación minuciosa de las funciones musculosquelética, neuromuscular, tegumentaria y cardiopulmonar. La evaluación del movimiento y la locomoción tiene un interés particular, además de que existen diversas herramientas objetivas para realizarla, como la goniometría, la evaluación manual de la fuerza muscular y las escalas funcionales de movilidad.[23] Existen formas más objetivas e instrumentadas de evaluar el movimiento y la fuerza que permiten un análisis preciso de los parámetros del movimiento. Gracias a estos métodos objetivos se puede hacer una adecuada comparación en la evolución del paciente o entre grupos, así como establecer metas y un pronóstico funcional.

Un aspecto importante a considerar es la condición física. Se puede calcular la eficiencia de la marcha al medir el oxígeno consumido por unidad de distancia por masa corporal. También es posible determinar la capacidad aeróbica máxima que se requiere para una actividad dada al correlacionar la frecuencia cardiaca con la tasa de consumo de oxígeno.[24]

En esta fase del tratamiento el médico rehabilitador debe hacer una evaluación de la capacidad funcional, dar recomendaciones e indicar las intervenciones de terapia física y ocupacional para corregir limitaciones o mejorar la función, identificar las necesidades que requerirán un manejo específico, proporcionar un entrenamiento en el uso de equipo adaptativo, indicar férulas para disminuir el dolor o inmovilizar, dar recomendaciones para la modificación de barreras arquitectónicas, hacer referencias apropiadas a otros servicios y ayudar al paciente y a su familia a identificar metas posquirúrgicas y de rehabilitación realistas mediante la educación.[11,24] Es frecuente que en esta etapa exista una gran ansiedad, debido a la incertidumbre y al dolor provocado por los procedimientos diagnósticos, pero existen diversas intervenciones psicológicas, como las descritas, que pueden ayudar a disminuir las alteraciones emocionales que pueden complicar el proceso de rehabilitación.[20]

Fase posquirúrgica

La fase posquirúrgica del manejo de rehabilitación física puede ser dividida en tres etapas. La primera, o etapa aguda, inicia el día de la cirugía y se mantiene durante una o dos semanas después de la cirugía. La segunda etapa, o subaguda, se extiende desde el final de la primera etapa hasta seis semanas posteriores. La tercera y última etapa, o crónica, inicia al finalizar la subaguda y se mantiene típicamente durante seis meses después de la cirugía, aunque en algunos casos se puede requerir un manejo extendido. Los pacientes que presentan complicaciones —infecciones, falta de unión o alargamientos óseos— durante el crecimiento pueden requerir un manejo rehabilitador prolongado.[11]

Etapa aguda (día cero a dos semanas)

En esta etapa, en cuanto sea posible, se debe realizar nuevamente una evaluación completa para realizar comparaciones y establecer metas.[24] Los principales objetivos de esta fase son disminuir el dolor y el edema, manejar las alteraciones en la sensibilidad, preparar al paciente para regresar al hogar de forma segura con una mínima asistencia en la movilidad, determinar el equipo de asistencia y ortesis apropiadas —brindando la información suficiente para su uso y mantenimiento—, desarrollar un plan para continuar el manejo en la comunidad, establecer un programa en casa con énfasis en las precauciones y planear una estrategia para el regreso a la escuela o al trabajo. En caso de amputación se debe preparar el muñón para la protetización posterior.[25]

Durante esta fase también se debe brindar una protección máxima a la articulación o el miembro afectado. El ortopedista debe aclarar si se debe prevenir el apoyo. En algunos casos se deben prescribir ortesis para proteger el miembro afectado. Se debe dar una enseñanza comprensible y asegurarse de que exista una estricta adherencia a las precauciones, para lo cual el paciente y sus familiares se capacitan bajo la supervisión del fisioterapeuta.[23]

En esta etapa resulta muy importante la disminución de la inflamación y el dolor, para lo cual existen diversas técnicas de terapia física y ocupacional. Dependiendo del sitio y el tipo de intervención quirúrgica se puede utilizar un movilizador pasivo continuo para iniciar la movilización de forma temprana y con protección. Es importante mostrarle al paciente cómo utilizar el equipo hospitalario, como los trapecios, la cama eléctrica y los rieles, con la finalidad de facilitar la movilización temprana. En los casos en los que el miembro afectado sea el miembro superior se pueden utilizar adaptadores para el autocuidado. Como parte de la enseñanza se deben incluir la corrección de la mecánica corporal y las estrategias para disminuir el dolor durante los traslados.[23,26] Además, se debe iniciar el entrenamiento de las transfe-

rencias y de la marcha con la asistencia adecuada. Antes del alta se modifican las actividades en la cama y las técnicas de transferencia para simular los movimientos funcionales adecuados para la casa del paciente. Se colocan las ortesis y se enseñan el uso y los cuidados del equipo. Finalmente, el paciente recibe un programa de actividades y ejercicio en casa con instrucciones específicas y comprensibles.

En caso de amputación, además de estas medidas, el muñón se debe vendar para moldearlo, ya que con esto la protetización es más fácil. Es de suma importancia evitar contracturas, por lo que se debe poner énfasis especial en la alineación de los segmentos corporales. Asimismo, las técnicas de desensibilización para ayudar a prevenir el dolor del miembro fantasma deben enfatizarse aún más,[26] las cuales se deben iniciar desde la fase previa al proceso de la cirugía radical (amputación o desarticulación), una vez que el equipo médico y quirúrgico determinan la conveniencia de su realización, para que la incidencia de este síntoma sea menor; de lo contrario, el riesgo de desarrollarlo aumenta y la sensación del mismo puede ser más difícil y prolongada de resolver. Así, la preparación psicológica simultánea a las intervenciones de terapia física antes y después del procedimiento quirúrgico radical es fundamental para disminuir este riesgo.

Como se ha dicho, el dolor del miembro fantasma es una condición clínica real, por lo que requiere un control analgésico y emocional.

Etapa subaguda (dos a seis semanas)

Se espera que a las dos semanas de la cirugía los pacientes se manejen mejor desde un punto de vista físico y funcional. En efecto, ya no debe haber prácticamente nada de dolor con el movimiento. El programa de rehabilitación generalmente debe seguir como paciente externo o interno, en caso de que haya un reingreso para quimioterapia.[11] Se debe hacer una nueva valoración minuciosa para evaluar los progresos y detectar las alteraciones que requieran un manejo específico.[24]

Los objetivos de esta fase incluyen:

- Regresar a la independencia funcional previa (total o modificada).
- Regresar a la movilidad normal en la casa y en la escuela.
- Disminuir los efectos de la quimioterapia, como la fatiga y la falta de acondicionamiento físico.
- Continuar con las mejorías progresivas en las ganancias funcionales.
- Aumentar la resistencia en el entrenamiento.

Dependiendo del sitio y la extensión de la cirugía se puede iniciar el retiro de los aparatos ortésicos o de asistencia. Las estrategias que habitualmente se utilizan en esta etapa son la disminución de las adherencias en la cicatriz, la restauración de los arcos de movilidad y la fuerza, el entrenamiento de la resistencia y el entrenamiento progresivo de la marcha en terreno irregular.[11] En esta etapa y en la siguiente los efectos adversos de la quimioterapia y las complicaciones emocionales del diagnóstico y el tratamiento pueden interferir con el proceso de rehabilitación, por lo que es importante manejar los aspectos psicológicos como parte del tratamiento integral.[20]

Etapa crónica (seis semanas en adelante)

En esta tercera etapa deben continuar las mejorías en la fuerza, la movilidad y la función. En esta etapa de la rehabilitación es cuando se planean las metas de vida del paciente y se incorporan al tratamiento. Los objetivos principales son:

- El aumento del trofismo del miembro afectado, lo que refleja un aumento de la fuerza.
- El retiro de las ortesis o el equipo de asistencia, en el caso en que no se haya logrado este objetivo anteriormente.
- El entrenamiento de la resistencia.
- La independencia total o modificada, en caso de no haberlo logrado en la etapa anterior.
- La incorporación de patrones de entrenamiento específicos de un deporte en relación con el estado y los deseos del paciente.
- Aseguramiento de la reinserción social.

Especificaciones en el manejo de la terapia física y ocupacional

Dependiendo del sitio de la lesión y del tipo de manejo quirúrgico empleado, existen algunas especificaciones en el manejo de la terapia física y ocupacional, mismas que se presentan a continuación.

Cirugía de salvamento del miembro inferior

Fémur proximal

En este caso las principales precauciones son las propias de una artroplastia total de cadera y deben continuar durante toda la vida. Dichos cuidados incluyen evitar la flexión de la cadera a más de 90° (considerar todo tipo de asientos y la ayuda para el vestido de la parte infe-

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

rior), las rotaciones y la aducción. En la mayoría de los casos se puede requerir una ortesis para abducción de cadera.

En los casos en que se haga una resección de abductores con el tumor o se utilice un aloinjerto se pueden requerir ortesis para cadera, rodilla, tobillo y pie. Los resultados esperados en este tipo de cirugía son los de una marcha normal.[11,24]

Fémur distal

En este caso las precauciones son a largo plazo. Es necesario evitar las caídas, por lo que resulta necesario hacer las modificaciones necesarias en la casa. Es importante dar instrucciones de higiene articular y asegurar que sean comprendidas adecuadamente. Se pueden utilizar ortesis de miembro inferior con componente de rodilla para limitar la movilidad de la misma, dependiendo del estado del paciente.

Los resultados esperados son una marcha funcional adecuada y cierto retorno a actividades deportivas limitadas. En algunos casos se requerirá algún soporte para la rodilla, dependiendo de la extensión de la resección del cuadríceps.[26]

Reconstrucción total del fémur

Se deben tomar todas las precauciones descritas anteriormente (cadera y rodilla). Se utilizan ortesis para cadera (abducción), rodilla, tobillos y pie. Los resultados esperados incluyen una marcha funcional.

Tibia proximal

Se suele restringir la flexión de la rodilla durante las primeras 6 a 12 semanas. Durante este periodo se evita el apoyo. A largo plazo se deben tener las precauciones propias de la artroplastia de rodilla, es decir, evitar caídas y llevar a cabo la higiene articular. Durante la etapa de inmovilización se utiliza una ortesis larga con tope a la extensión de la rodilla, siempre procurando mejorar la movilidad de ésta.

Los resultados esperados son una marcha funcional adecuada y cierto retorno a actividades deportivas limitadas. En algunos casos se requerirá de algún soporte para la rodilla.[26]

Cirugía de salvamento del miembro superior

Húmero proximal

En este caso se debe inmovilizar el hombro durante tres meses. Se deben prevenir las lesiones dérmicas axilares. A largo plazo se deben evitar los deportes que utilicen el miembro afectado o aquellos que puedan propiciar caídas sobre el brazo. Se debe mejorar la movilidad del hombro. Los resultados esperados son la función normal en la parte distal de la extremidad. Habrá restricción en la movilidad del hombro, con flexión hasta de 90°, abducción hasta de 45° y falta de rotación externa activa. En las actividades de la vida diaria, en las actividades instrumentadas y en la productividad se espera independencia total o moderada.[11]

Reconstrucción total del húmero

Se deben prevenir las lesiones dérmicas. A largo plazo se deben evitar los deportes que utilicen el miembro afectado o aquellos que puedan propiciar caídas sobre el brazo. Se debe mejorar la movilidad del hombro. Los resultados esperados son la función normal en la parte distal de la extremidad. Se espera menor movilidad en el hombro que la descrita para las cirugías del húmero proximal. En las actividades de la vida diaria y en las actividades instrumentadas se espera una independencia moderada.

Codo

En caso de que se haya realizado un colgajo se debe inmovilizar el miembro hasta que se haya integrado. Si se comprometió el radio distal se debe dar tiempo para la reparación de la inserción del bíceps antes de iniciar la flexión activa del codo. Se espera una extremidad totalmente funcional.

Rotoplastia

Los problemas psicológicos descritos y la recuperación de los pacientes después de una rotoplastia son bien reconocidos; pueden ser explicados por el hecho de que los pacientes tienen claro y están conscientes de que este tipo de cirugía es un procedimiento definitivo que tiene una incidencia relativamente baja de complicaciones. En general este procedimiento es bien aceptado y su fundamento es multifactorial. El sexo del paciente es un factor importante, ya que la rotoplastia también fue ofrecida a dos mujeres adolescentes que la rechazaron.[27] Los casos de fracaso del procedimiento y en los que el factor emocional es muy importante incluyen la falta de colaboración del adolescente en cuanto a su rehabilitación, dado que asume una actitud de miedo e incluso el pensamiento mágico no le permite ajustarse a esta situación. Hay quien describe este problema emocional como un rechazo a la prótesis por una idea negativa relacionada con la imagen corporal, lo que puede llevar al paciente a una amputación. En algunos casos se puede presentar artrodesis de la rodilla con vasculitis del injerto, daño neurovascular o infección crónica ex-

tensa. En estos casos se debe revalorar el beneficio de una amputación.

Amputaciones

Igual que en todo proceso de cirugía radical, desde el momento en que se planea una amputación es importante iniciar con un manejo de rehabilitación integral, que incluye asegurar una adecuada condición musculosquelética previa a la cirugía, decidir el nivel de amputación óptimo para la protetización posterior y enfatizar las intervenciones psicológicas de desensibilización para ayudar a prevenir el dolor del miembro fantasma.[26] Una vez que se lleva a cabo el procedimiento se deben tener los cuidados necesarios del muñón para lograr una adecuada colocación de la prótesis. Finalmente, se debe tener un programa de rehabilitación específico encaminado a la realización de actividades con el uso de la prótesis.[25]

El paciente y sus familiares deben conocer perfectamente los cuidados del muñón, así como las técnicas de desensibilización, que deben continuar hasta que desaparezcan el dolor y la sensación del miembro fantasma. Es importante mejorar la movilidad y la fuerza, y disminuir las contracturas del miembro afectado. El manejo preprotésico estará encaminado al entrenamiento de la extremidad remanente para lograr la independencia funcional en las actividades de la vida diaria. Un punto importante en estos casos es el entrenamiento postural, para corregir el desequilibrio en la carga de peso.

Una vez que el estado del muñón es adecuado y que la condición general del paciente lo permite se puede indicar una prótesis. Las prótesis en niños y adolescentes son particulares, debido a que se deben adaptar al crecimiento.[28] Se ha demostrado que la rehabilitación protésica adecuada es un factor de predicción importante en la reintegración familiar y en la comunidad de pacientes con amputaciones debidas a un tumor.[29]

Recientemente el grupo oncológico del *M. D. Anderson Cancer Center* demostró que en 57 pacientes con osteosarcoma la función del miembro inferior es un indicador significativo de la calidad de vida ($p < 0.001$), mientras que el tipo de cirugía parece no afectar esta relación. Los pacientes que sufrieron una amputación tardía después del salvamento del miembro y la vivieron como un fracaso tasaron la imagen corporal considerablemente peor que aquellos que de inicio fueron programados para una amputación. Los pacientes con miembros inferiores más funcionales tenían mejor calidad de vida que aquellos con miembros menos funcionales, independientemente de haber sufrido la amputación o la cirugía de salvamento.[30]

Es muy valioso, entonces, que el grupo oncológico completo discuta y considere desde el momento del diagnóstico cuál es la mejor opción de supervivencia y curación de cada caso en particular, ya que de ello dependerá la calidad de vida del niño o adolescente, pero lo más importante será la adherencia al tratamiento integral, en el que la rehabilitación depende precisamente de la comprensión y el control emocional.

Rehabilitación cardiopulmonar

En general cerca de 70% de los supervivientes de cáncer pediátrico presentan complicaciones en el rendimiento físico durante y después del tratamiento.[31] Se ha descrito una intolerancia al ejercicio, cuyos mecanismos etiológicos incluyen alteraciones en el estado nutricional, estilo de vida sedentario, problemas del sueño, cambios bioquímicos secundarios a la enfermedad o a la quimioterapia y cardiotoxicidad, principalmente por el uso de antraciclinas y radioterapia. En efecto, las complicaciones cardiacas de la quimioterapia y la radioterapia pueden causar alteraciones en las pruebas de esfuerzo, el ecocardiograma y la prueba de Holter,[32] debido a cardiomiopatía con reducción de la función ventricular, así como a arritmias que ponen en riesgo la vida del paciente.[25]

Se han demostrado ampliamente los efectos benéficos del ejercicio de tipo aeróbico, como una importante mejoría en el poder aeróbico y consumo máximo de oxígeno, disminución en lípidos séricos y tolerancia a la glucosa, mayor seguridad, sensación de bienestar físico y psicológico, y mejoría en la calidad de vida.[29] Así, resulta esencial que después de una adecuada valoración el médico rehabilitador motive al paciente con osteosarcoma y sus padres a participar en programas de rehabilitación cardiaca o actividades recreativas apropiadas a la edad y la condición del paciente.[31]

Es importante que antes de prescribir cualquier clase de ejercicio aeróbico se estudie minuciosamente al paciente para descartar la presencia de cardiopatía. Este estudio se debe repetir durante el tratamiento en relación con los datos basales, el esquema de ejercicio y el estado clínico del paciente. Los estudios necesarios incluyen ecocardiografía y estudios de medicina nuclear con espirometría en reposo y durante el esfuerzo. Sólo los pacientes que no presenten arritmias ventriculares inestables o inducidas por el ejercicio pueden iniciar un programa de rehabilitación cardiaca.[31,32]

En los casos sin signos o síntomas de cardiomiopatía se pueden seguir las guías del Colegio Americano de Medicina del Deporte, que indican entre 30 y 40 min de ejercicio aeróbico hasta una frecuencia cardiaca de 65 a 80% de la máxima esperada, tres veces por semana. Se recomienda que dos días a la semana el paciente realice ejercicios de resistencia. En los niños es importante que

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

este ejercicio sea adecuado a su edad, de tal forma que se perciba como una actividad recreativa.[31]

En caso de signos o síntomas de cardiomiopatía se deben consultar las guías de la Asociación Americana de Cardiología, el Colegio Americano de Medicina del Deporte, la Asociación Americana de Rehabilitación Cardiovascular y Pulmonar, y los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades. En general todos recomiendan que los individuos sean estratificados en categorías de riesgo y que se establezca un programa individualizado y supervisado. En la mayoría de los casos se debe iniciar con programas de entrenamiento con intervalos de dos a seis minutos de actividad y de uno a dos minutos de reposo, durante dos o tres veces al día, dependiendo de la tolerancia.[33]

Aún faltan estudios prospectivos que demuestren los beneficios de los programas de rehabilitación cardiaca en pacientes pediátricos con cáncer; sin embargo, se ha demostrado que el ejercicio en estos niños se asocia con una normalización de los parámetros de composición corporal y patrones de crecimiento, además de prevenir los efectos del desacondicionamiento físico y el desuso.[31]

REINTEGRACIÓN SOCIAL

Se ha comentado que el objetivo último de la rehabilitación en el niño con osteosarcoma es la reintegración social. Todos los impedimentos físicos secundarios a la enfermedad y su tratamiento llevan a limitaciones en la realización de las actividades de la vida diaria, con la consecuente restricción en la participación social. Sin embargo, se sabe que la experiencia educacional de un niño es crucial para el desarrollo óptimo de herramientas cognitivas e interpersonales, las cuales son elementos esenciales para la competencia social y una transición exitosa a la edad adulta. La experiencia del cáncer, incluyendo los síntomas físicos, la angustia familiar y la toxicidad y aflicciones psicológicas del tratamiento, contribuye en muchos de los casos a la interrupción académica.[34] Algunos autores han demostrado que los niños que sobreviven al cáncer repiten años con mayor frecuencia, presentan limitaciones en el aprendizaje, requieren programas de educación especial y tienen menos amigos en la escuela. No obstante, pese a estas limitaciones, la mayoría terminan la escuela y obtienen un grado de licenciatura.[34]

Después de la transición escolar una medida importante del éxito social es el empleo en la edad adulta. La capacidad para mantenerse por sí mismo es un factor clave para vivir de forma independiente.[35] Se ha demostrado que los adultos supervivientes de cáncer en la infancia tienen un mayor riesgo de no haber sido empleados, lo cual se ha asociado con interrupción de los estudios de preparatoria, diagnóstico a edad temprana (< 4 años), tumores cerebrales, radiación craneal, condiciones médicas crónicas y sexo femenino.[36]

Uno de los aspectos de mayor importancia en la oncología pediátrica, una vez que se concluye el esquema de tratamiento, es precisamente el periodo de la vigilancia, en el que se presentan los efectos tardíos del mismo, entre los cuales es muy importante abordar la conducta de aislamiento secundaria a los problemas de aceptación de la nueva imagen corporal más el autoconcepto, la cual se encuentra muy impactada por la dependencia de la familia y por la sobreprotección del adolescente.

En 80% de los casos se ha observado aislamiento social, conflictos con los hermanos, abandono de la escuela y deterioro en las relaciones con los amigos y familiares, con tendencia al aislamiento, sin llegar a presentar depresión severa; es más bien una conducta de evitación y miedo a la crítica social. Este comportamiento, que para la familia representa un problema, se asocia a la dificultad emocional y de conducta previa a la enfermedad y al tratamiento, lo cual constituye las características del desarrollo de personalidad, pues se trata de una etapa complicada para todos los adolescentes. Así, cuando aparece el impacto catastrófico del osteosarcoma se modifican radicalmente su futuro y las expectativas planeadas, incluyendo los proyectos de educación y deportivos, y los amigos o novios, lo que provoca un rechazo total a lo que algún día habían planeado.

Se puede considerar que esta reacción de ajuste requiere ayuda emocional, la cual se debe ofrecer desde el momento del diagnóstico, de tal forma que el proceso de ajuste sea continuo hasta la vigilancia. Se ha observado que son pocos los adolescentes que logran una excelente respuesta de ajuste psicosocial una vez concluido su tratamiento. Hay en la literatura internacional algunos libros autobiográficos que describen todo el proceso del sufrimiento, escritos por los pacientes. Es común que todos describan la falta de apoyo emocional por parte del equipo médico y la necesidad de recibir de él mismo un tiempo adecuado para ser escuchados y para que les proporcionen la información real y clara sobre su problema. En la literatura internacional sobre aspectos psicológicos y osteosarcoma son pocas las investigaciones que hacen referencia a algunos de los efectos emocionales o conductuales relacionados, de hecho, sólo ahora con las investigaciones sobre calidad de vida es

como se ha hecho énfasis en considerar importante el factor emocional, el cual siempre se verá afectado en los adolescentes supervivientes de osteosarcoma.[37,38]

La literatura en general es poco concluyente en estos aspectos, en gran parte debido a problemas metodológicos. Estos estudios incluyen muestras pequeñas, no representativas, con una falta sensible de mediciones y con asignación de medidas de variables no concretas, por lo que los huecos en la literatura sólo incluyen muy pocos trabajos con resultados de aspectos psicológicos en los niños. Tampoco se han enfocado en las diferencias de la respuesta emocional a la cirugía traumática según el sexo. Las implicaciones de todos estos resultados sirven para ayudar a las familias en la toma de decisiones y equilibrar las ventajas o desventajas de los tratamientos.

Al evaluar la manera en que la limitación funcional afecta la salud y la calidad de vida de los pacientes posterior a la cirugía —un año después—, el ajuste y las medidas funcionales demostraron que sólo las restricciones de participación social tienen un impacto significativo sobre la calidad de vida, explicando 63% de la variación. El daño y las limitaciones afectan las actividades diarias del paciente, pero pueden vivir con funcionalidad en todas las esferas. La restricción en la participación de la vida diaria y las situaciones sociales muestra un mayor efecto sobre la calidad de vida de los pacientes.[39]

Mientras que algunos supervivientes de tumores óseos en la extremidad inferior pueden describir a largo plazo limitaciones mensurables, el funcionamiento físico y la calidad de vida no reportan dificultades moderadas o severas en cuanto a la integración social en la mayoría de los casos.[9,40]

A pesar de que la institución del matrimonio ha cambiado en los últimos tiempos, sigue representando un desenlace social que se puede utilizar para evaluar la adaptación social. En efecto, el matrimonio representa una aspiración común en la mayoría de los jóvenes adultos de la sociedad actual. Se ha demostrado que la frecuencia de que los supervivientes de cáncer se casen es menor que la de sus pares. Los hombres, los supervivientes de tumores cerebrales, el hecho de haber recibido radioterapia, el retraso mental y la ceguera se asocian con una menor probabilidad de contraer matrimonio.[34]

Se ha descrito que los supervivientes de cáncer en la infancia suelen tener su primera pareja sentimental y relación sexual en edades más avanzadas que sus pares. Además, se reporta que estos individuos tienen menos amigos y presentan dificultad para formar amistades cercanas y confidentes.[41,42]

Existen varios programas de reintegración escolar en niños con cáncer en EUA, los cuales han demostrado buenos resultados. Resulta, pues, de suma importancia que el tratamiento de rehabilitación integral incluya también programas de reinserción social, con visitas domiciliarias y escolares, para promover que los niños se reintegren lo antes posible a su vida escolar y social.

CONCLUSIONES

Es esencial que dentro del equipo multidisciplinario e interdisciplinario que ofrece tratamiento integral a estos niños, el psicooncólogo y el rehabilitador físico estén presentes desde que se hace el diagnóstico de cáncer para ayudar a prevenir posibles complicaciones. Durante el largo proceso de tratamiento el psicooncólogo y el médico rehabilitador deben detectar cualquier impedimento e iniciar un manejo adecuado para disminuir o prevenir las limitaciones en las actividades cotidianas. Finalmente, y como parte esencial del tratamiento, ambos deben asegurar una adecuada participación social, lo cual redundará en una mejor calidad de vida para el niño y su familia.

REFERENCIAS

1. **Ottaviani G, Jaffe N:** The epidemiology of osteosarcoma. Pediatric and adolescent osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2010;152:3–13.
2. **Fajardo GA, Rendón MME, Mejía AJM:** Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. Resultados globales. *Rev Med IMSS* 2011;49(Supl 1):S43–S70.
3. **Mirabello L, Troisi R, Savage S:** Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the surveillance, epidemiology and end results program. *Cancer* 2009; 115(7):1531–1543.
4. **Ness K, Hudson M, Ginsberg J, Kaste S, Marina N *et al.*:** Physical performance limitations in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:2382–2389.
5. **Ness KK, Mertens AC, Hudson MM *et al.*:** Limitations on physical performance and daily activities among long–term survivors of childhood cancer. *Ann Intern Med* 2005;143: 639–647.
6. **Lane JM, Chrits GH, Khan SN *et al.*:** Rehabilitation for limb salvage patients: kinesiologic parameters and psychological assessment. *Cancer* 2001;92(4 Suppl):1013–1019.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

7. **Kennard B, Stewart S, Olvera R, Bawdon R, Ohailin A *et al.:*** Non–adherence in adolescent oncology patients: preliminary data on psychological risk factors and relationships to outcome. *J Clin Psychol Med Sett* 2004;11(1).
8. **Leeuw M, Goossens M, Linton S, Crombez G, Boersma K *et al.:*** The fear–avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med* 2007;30(1): 77–94.
9. **Nagarajan R, Mogil R, Neglia J, Robinson L, Ness K:** Self–report global function among adult survivors of childhood lower–extremity bone tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Cancer Surviv* 2009;3(1):59–65.
10. **Bielack S, Carrle D, Casali G:** Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow–up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):iv137–iv139.
11. **Punzalan M, Hyden G:** The role of physical therapy and occupational therapy in the rehabilitation of pediatric and adolescent patients with osteosarcoma. En: Jaffe N *et al.:* Pediatric and adolescent osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009; 152:367–384.
12. **Constanza FG:** *Manual de medicina de rehabilitación.* 2ª ed. México, El Manual Moderno, 2008:3–10.
13. **Yadav R:** Rehabilitation of surgical cancer patients at University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *J Surg Oncol* 2007;95:361–369.
14. **Pandey M, Thomas BC:** Rehabilitation of cancer patients. *Cancer* 2001;47(1):62–65.
15. **Marshak H, Rice G, Zimmerman G:** Patient participation in physical therapy goal setting. *Phys Ther* 2001;81(5):1118–1126.
16. **Brown A, Parsons J, Martino C:** Work status after distal femoral Kotz reconstruction for malignant tumors of bone. *Arch Phys Med Rehab* 2003;84:62–68.
17. **Gudas S:** Rehabilitation of pediatric and adult sarcomas. *Rehab Oncol* 2000;18(3):10–13.
18. **Ginsberg J, Rai S, Carlson C, Meadows A:** A comparative analysis of functional outcomes in adolescents and young adults with lower–extremity bone sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:964–969.
19. **Marchese V, Spearing E, Callaway L *et al.:*** Relationships among range of motion, functional mobility, and quality of life in children and adolescents after limb–sparing surgery for lower–extremity sarcoma. *Pediatr Phys Ther* 2006;18(4): 238–244.
20. **DuHamel K, Redd W, Vickberg J:** Behavioral interventions in the diagnosis, treatment and rehabilitation of children with cancer. *Acta Oncologica* 1999;38(6):719–734.
21. **Nair S:** Life goals: the concept and its relevance to rehabilitation. *Clin Rehab* 2003;17(2):192–202.
22. **Perrin E, Gerrity S:** There's a demon in your belly: children's understanding of illness. *Pediatrics* 1981;67:841–849.
23. **Pakulis PJ, Young N, Davis A:** Review: evaluating physical function in an adolescent bone tumor population. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:635–643.
24. **Lane J, Christ G, Khan S, Backus S:** Rehabilitation for limb salvage patients. Kinesiologic parameters and psychologic assessment. *Cancer Suppl* 2001;92(4):1013–1019.
25. **Pasquina P, Bryant P, Huang M, Roberts T, Nelson V *et al.:*** Advances in amputee care. *Arch Phys Med Rehab* 2006; 87(3):34–43.
26. **Benedetti MG, Catani F, Donati D *et al.:*** Muscle performance about the knee joint in patients who had distal femoral replacement after resection of a bone tumor: an objective study with gait analysis. *J Bone Joint Surg* 2000;82–A(11): 1619–1625.
27. **Wicart P, Mascard E, Missenard G, Dubousset J:** Rotationplasty after failure or a knee prosthesis for a malignant tumour of the distal femur. *J Bone Joint Surg* 2002;84–B(6): 865–869.
28. **Muilenburg T:** Prosthetics for pediatric and adolescent amputees. Pediatric and adolescent osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2010;152:395–420.
29. **Kauzlaric N, Kauzlaric KS, Kolundzic R:** Prosthetic rehabilitation of persons with lower limb amputations due to tumor. *Eur J Cancer Care* 2007;16(3):238–243.
30. **Rhonda SR, Ottaviani G, Winston W, Shana P, Jaffe N:** Psychosocial and functional outcomes in long–term survivors of osteosarcoma: a comparison of limb–salvage surgery and amputation. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(7):990–999.
31. **Braith R:** Role of exercise in rehabilitation of cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:595–599.
32. **Sharkey AM, Carey AB, Heise CT, Barber G:** Cardiac rehabilitation after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol* 1993;71(16):1488–1490.
33. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health: Physical activity and cardiovascular health. *JAMA* 1996;276:241–246.
34. **Gurney J, Krull K, Kadan Lottick N, Nicholson S, Nathan P *et al.:*** Social outcomes in the Childhood Cancer Survivor study. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2390–2395.
35. **De Boer AG, Verbeek JH, van Dijk FJ:** Adult survivors of childhood cancer and unemployment: a meta–analysis. *Cancer* 2006;107:1–11.
36. **Pang JW, Friedman DL, Whitton JA:** Employment status among adult survivors in the Childhood Cancer Survivor study. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:104–110.
37. **Eiser C, Grimer R:** Quality of life in survivors of a primary bone tumour: a systematic review. *Sarcoma* 1999;4:183–190.
38. **Eiser C:** Assessment of health–related quality of life after bone cancer in young people: easier said than done. *Eur J Cancer* 2009;45:1744–1747.
39. **Schreiber D, Bell R, Wunder J, O'Sullivan B, Turcotte B *et al.:*** Evaluating function and health related quality of life in patients treated for extremity soft tissue sarcoma. *Qual Life Res* 2006.
40. **Ness K, Gurney J, Zeltzer L, Leisenring W, Mulrooney DK *et al.:*** The impact of limitations in physical, executive and emotional function on health–related quality of life among adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor study. *Arch Phys Med Rehab* 2008;89:128–136.
41. **Stam H, Grootenhius MA, Last BF:** The curse of life for survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2005;14: 227–238.
42. **Klinger E, Bouchard S, Légeron P, Roy S, Lauer F *et al.:*** *Virtual reality therapy* versus *cognitive behavior therapy for social phobia: a preliminary controlled study.* Groupe de Recherche en Informatique, Image, Automatique et Instrumentation de Caen (GREYC). Caen, 2005.

Índice alfabético

A

ácido
  folínico, 62, 83, 141
  zoledrónico, 158
acidosis metabólica, 185
acromegalia, 3
adenocarcinoma mamario, 68
adenopatía mediastínica, 156
adriamicina, 142, 143, 149
agresividad tumoral, 54
alteración
  citogenética, 161
  cutánea, 16
  dermatológica, 5
  genómica, 72
  renal, 185
ameloblastoma, 50
amenorrea, 186
amifostina, 62
amputación, 82, 83, 124, 126, 129, 148, 153, 183, 187, 190, 193, 194, 195, 196
  femoral, 54
anemia, 8
  de Diamond–Blackfan, 6, 8
  macrocítica, 16
aneuploidía, 5
  cromosómica, 5
anoikis, 133
anorexia, 85
ansiedad, 190, 193
aplasia
  de patela, 5
  eritroide, 16
  radial, 5
apoptosis, 14, 69, 72, 133, 148, 177
arritmia, 184, 197
  ventricular inestable, 197
artritis juvenil, 190
asma, 190
aterosclerosis, 8, 69

B

bupivacaína, 138

C

calcificación
  intratumoral, 94
  tumoral, 93
cáncer, 3, 6, 8, 28, 35, 57, 59, 61, 166, 171, 192
  cervical, 68
  colorrectal, 165
  de cerebro, 177
  de colon, 107
  de esófago, 97
  de estómago, 97
  de fosa nasal, 7
  de mama, 3, 6, 16, 97, 107, 165, 177, 178, 186
  de partes blandas, 16
  de piel, 178
  de próstata, 3
  de pulmón, 97, 107, 178
    de células no pequeñas, 165
  de tiroides, 179
  de vejiga, 7
  familiar, 6
  gastrointestinal, 7
  genético, 6
  inducido por radiación, 67
  infantil, 171
  pediátrico, 35, 184, 186, 187, 190, 197
  primario de hueso, 65
  pulmonar, 7, 167
    broncoalveolar, 7
  renal, 178
  secundario, 28
carboplatino, 185, 186
carcinoma, 186
  adrenocortical, 7
  de células
    basales, 178
    escamosas, 165
    renales, 167
  de mama premenopáusico, 68
  de tiroides, 16
  escamoso, 178
  hepatocelular, 107
  metastásico, 31, 158
cardiomiopatía, 184, 197
  por antraciclinas, 184
cardiopatía, 197
cardiotoxicidad, 62, 184, 197
  por antraciclinas, 184
catarata, 7, 16, 69, 179

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ceguera, 199
cementoma, 50
ciclofosfamida, 83, 143, 149, 158, 184, 186
ciprofloxacina, 122
cisplatino, 62, 83, 107, 140, 142, 143, 148, 149, 150, 151, 155, 157, 158, 162, 163, 167, 184, 185
cixutumumab, 166
condroblastoma, 30, 31, 32, 51, 59, 74, 75
  epifisiario, 50
  maligno, 31
condroma múltiple, 46
condromatosis, 39
condrosarcoma, 4, 17, 26, 27, 30, 50, 58, 66, 75
  de células claras, 19
  desdiferenciado, 19, 27, 28
  intramedular, 20
  mesenquimal, 13, 18, 19
  yuxtacortical, 28, 49
contaminación tumoral, 113
contractura, 195
craneosinostosis, 179
crecimiento tumoral, 37, 93, 106, 148, 166, 176, 178
cromotripsis, 14

D

daño
  al miocardio, 184
  auditivo, 185, 186
  cardiaco por antraciclinas, 184
  neurovascular, 196
  ovárico, 186
  renal, 185
defecto
  cortical fibroso, 51
  fibroso metafisiario, 51
  óseo, 37
degeneración
  quística tumoral, 43
  sarcomatosa del hueso, 175
denosumab, 144
depresión, 190, 193, 198
dermatitis solar, 69
dermatosis, 16
derrame
  de oído medio, 185
  pericárdico, 138
desequilibrio electrolítico, 185
destrucción
  cortical, 36, 49
  ósea, 93
dexrazoxano, 163
diabetes, 179
  juvenil, 190
  mellitus, 69
dimeglumina, 43
discapacidad, 189
discinesia, 85
disfunción
  autonómica, 184
  diastólica, 184
  glomerular por ifosfamida, 185
  renal, 184
  sistólica, 184
disnea, 85
displasia
  fibrosa, 3, 17, 19, 30, 31, 33, 39, 46, 47, 51, 53, 73, 74
    ósea, 46
  ósea, 7
  osteofibrosa, 51
  poliostótica, 39
  radial, 179
disrupción pleural, 153, 155
docetaxel, 143, 158
dolor, 35, 36, 44, 51, 59, 62, 85, 92, 190
  crónico, 190
  de cabeza, 85
  nocturno, 59
  óseo, 174
doxorrubicina, 62, 63, 83, 107, 149, 150, 153, 158, 162, 163, 167, 179, 184, 186

E

edema, 94, 194
  perilesional, 42
encondroma, 59
encondromatosis, 73
enfermedad
  arterial coronaria, 179
  de Ollier, 73
  de Paget, 1, 3, 28, 46, 57, 66, 69, 70, 174, 175, 176
    de los huesos, 29, 30
    familiar, 3
    ósea, 17
  de von Recklinghausen, 6
  diseminada, 133
  inflamatoria pulmonar, 156
  macrometastásica, 78
  maligna, 39, 156
  mediastínica, 156
  metastásica, 39, 40, 79, 80, 81, 82, 135, 141, 142, 144, 147, 149, 156, 161
    pulmonar, 41, 78
  micrometastásica, 65, 82, 148
    pulmonar, 86
  microscópica pulmonar, 155
  mieloproliferativa, 16
  ósea, 3, 172, 175
    de Paget, 171, 174
  por diseminación ganglionar, 53
  pulmonar, 44, 135, 156
    metastásica, 143
  renal, 185
engrosamiento pleural progresivo, 156
eritema, 7
esclerodermia, 16
esclerosis, 29, 76
esterilidad, 186
estrés oxidativo, 184
estroma
  fibroblástico, 31
  sarcomatoso, 74
etopósido, 83, 142, 143, 158, 163, 164, 186
exostosis múltiple hereditaria, 73

F

factor citrovoro, 141
fibrohistiocitoma maligno, 27, 28, 30, 58
fibroma
  condromixoide, 30, 31
  desmoplásico, 74
  no osificante, 51, 59, 74
fibrosarcoma, 4, 17, 19, 27, 28, 29, 48, 58, 75
  óseo, 19

primario de hueso, 27
fibrosis periférica, 86
fractura, 18, 37, 59, 116, 121, 123, 126
espontánea, 59

G

gemcitabina, 143, 158
glioma maligno, 107
granuloma eosinófilo, 51, 59

H

hemangioma, 59
hemoneumotórax, 135
hemorragia, 94
hipermetabolismo, 55
hiperparatiroidismo, 6
hipertensión, 85
hipocalemia, 185
hipofosfatemia, 185
hipogonadismo, 8
hipomagnesemia, 185
hipoplasia
de patela, 5
radial, 5
hipotensión, 85
hipotermia, 85
hipoxia, 72
histiocitoma fibroso, 59
maligno, 27, 29, 48, 50, 73
histiocitosis de células de Langerhans, 51

I

ifosfamida, 62, 83, 142, 143, 149, 150, 157, 158, 162, 163, 164, 184, 185, 186
implante metálico, 73
inestabilidad
cromosómica, 7, 161
genética, 58
infarto, 37
óseo, 3, 47, 73
infección por VIH, 68
infertilidad masculina, 69
infiltración
leucémica, 31
tumoral, 39, 52
insuficiencia
cardiaca, 184
congestiva, 171
renal, 185
interferón, 143, 163, 167
invasión
intramedular, 49
tumoral, 178
vascular, 20

L

L–fenilalanina, 141, 148
leiomiosarcoma, 19
lesión
benigna, 36, 59, 68
cartilaginosa, 37
dérmica, 196
axilar, 196
expansiva de pelvis, 128
fibroósea, 19
lítica, 36, 37, 75
expansiva, 128
maligna, 28, 156
metastásica, 40, 46, 55, 61, 98, 156
ósea, 54
pulmonar, 40, 41, 134
tumoral, 41
nerviosa, 120
ósea, 36, 39, 59, 75, 80
benigna, 59, 73
maligna, 60, 126
metastásica, 54, 77
saltatoria, 54
pleural, 79
pulmonar, 144, 157
metastásica, 156
quística de hueso, 18
saltatoria, 42, 54, 75, 124
sincrónica, 43
subpleural, 79
tumoral, 47, 53
vascular, 73, 120
vertebral, 51
leucemia, 7, 16, 68, 177, 178, 179, 186
aguda, 66
linfoblástica aguda, 3
mieloide aguda, 8, 174
linfoma, 28, 29, 66, 74, 75, 76, 97, 178, 179
de Hodgkin, 3
linfoblástico, 13
óseo, 19
no Hodgkin, 31, 59, 68, 75
primario
de hueso, 76
óseo, 32
liposarcoma, 49

M

melanoma, 7, 16, 107, 165, 179
meningioma, 179
menopausia prematura, 8
metástasis, 4, 35, 40, 71, 73, 75, 77, 78, 79, 81, 82, 96, 101, 105, 107, 126, 129, 144, 161, 166, 174, 183
cerebral, 135
de osteosarcoma, 139, 156
esquelética, 158
extrapulmonar, 135, 138
hematógena, 48
ósea, 75, 78
poliostótica, 52
pulmonar, 42, 44, 53, 58, 59, 61, 63, 65, 66, 71, 72, 77, 78, 79, 81, 82, 84, 86, 133, 134, 141, 142, 147, 148, 155, 176
en osteosarcoma, 135, 157
macroscópica, 86
saltatoria, 61, 148
metotrexato, 62, 83, 107, 141, 148, 149, 150, 153, 158, 162, 163, 184
mialgia, 85
micrometástasis, 86, 91, 101, 133
hematógena, 148
pulmonar, 5, 134, 141
mieloma maligno, 44
mifamurtida, 84, 85, 86, 150, 163, 165
miocardiopatía por antraciclinas, 184
mioclonía, 191
miositis osificante, 30, 33, 48, 154
mucositis, 179
muramil

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dipéptido, 84
tripéptido, 84, 143, 151, 165, 167

N

necrosis
celular, 98
intramedular, 94
tisular, 43, 102
tubular aguda, 185
tumoral, 43, 44, 97, 102, 125
nefrotoxicidad, 185
neoformación ósea, 102
neoplasia, 11
cartilaginosa, 102
de células germinales, 7
de tejido conectivo, 7
del sistema
nervioso central, 7
renal, 7
epitelial, 7
hematológica, 35
hematopoyética, 7
linfoide, 7
maligna, 1, 5, 6, 14, 59, 66, 67, 73, 84, 101, 107, 111, 147, 175, 177, 178, 179, 186
de células pequeñas, 75
de la infancia, 171
epitelial
de cabeza y cuello, 179
de cérvix, 179
de colon, 179
de mama, 179
hematológica, 174
inducida por radiación, 173
mesenquimal, 25
pediátrica, 66
primaria de hueso, 58
secundaria, 171, 172
sólida, 35
musculosquelética, 68
ósea, 49
benigna, 15
neumotórax, 135
espontáneo, 147
neuroblastoma, 13, 97, 165
neurofibromatosis, 6
nódulo metastásico, 41

O

octreótide, 164
osificación, 37
osteítis deformante, 174
osteoartritis, 69
osteoblastoma, 3, 11, 30, 31, 74
osteoclastogénesis, 3
osteocondroma, 3, 28, 48, 59, 73, 76
osteocondromatosis, 39
osteogénesis, 12
osteoide, 26
maligno, 75, 161
osteoma
de superficie, 74
osteoide, 59
osteomielitis, 59
crónica, 47, 73
osteopoiquilosis, 28
osteoporosis, 69, 175, 179
osteosarcoma, 1, 5, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 25, 27, 28, 31, 35, 37, 38, 39, 40, 44, 46, 48, 50, 51, 52, 53, 55, 57, 58, 59, 62, 65, 67, 72, 75, 77, 80, 91, 92, 93, 94, 97, 101, 102, 106, 107, 111, 113, 124, 126, 128, 129, 133, 139, 141, 147, 153, 154, 156, 158, 161, 162, 165, 171, 175, 176, 177, 178, 183, 184, 189
axial, 153
clavicular, 50
condroblástico, 4, 13, 18, 19, 25, 27, 30, 61, 102, 104
yuxtacortical, 28
condromixoide, 31
de células
claras, 30, 31
gigantes, 11
pequeñas, 11, 13, 18, 28, 31, 32, 47, 58, 61, 75
de columna, 126, 127
de fémur, 41
de mandíbula, 28
de maxilar, 31
de Paget, 176
de superficie, 25
epitelioide, 30
espontáneo, 67
esporádico, 67, 178, 179
fibroblástico, 4, 25, 26, 27, 30
hemorrágico, 46
intracortical, 30
intramedular, 11, 17, 18, 25, 31, 70
intraóseo, 13
maxilar, 50
metastásico, 107, 139, 147
multicéntrico, 47
no metastásico, 141, 156
osteoblástico, 4, 25, 27, 30, 37, 43, 53, 60, 61, 78, 102
del fémur, 40, 59
metafisiario, 37
parosteal, 11, 13, 17, 28, 48, 49
pélvico, 127
periosteal, 11, 13, 17, 20, 49
posradiación, 28
secundario, 46, 69, 171
superficial de alto grado, 48
telangiectásico, 4, 11, 13, 18, 28, 29, 39, 40, 46, 47, 58
yuxtacortical, 25, 48, 49
osteosarcomatosis, 77
otitis crónica, 185
ototoxicidad, 185
óxido nitroso, 126

P

paciente
amputado, 183
con amputación, 122, 197
con cáncer, 179
avanzado, 192
pulmonar de células pequeñas, 165
con carcinoma adrenocortical, 7
con diseminación pulmonar, 83
con enfermedad
de Paget, 3, 69, 80, 175, 176
familiar, 175
metastásica, 85, 144, 147, 148, 162
en los huesos, 158
pulmonar, 157
no metastásica, 161
ósea metacrona, 158

recurrente y metastásica, 163
con espondilitis anquilosante, 3
con leucemia aguda linfoblástica, 57
con melanoma, 157, 165
con metástasis, 150, 156, 164, 165, 167
óseas por osteosarcoma, 151
pulmonar, 82, 83
de osteosarcoma, 139
con neuroblastoma, 57
con osteogénesis imperfecta, 30
con osteosarcoma, 20, 35, 38, 41, 67, 86, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 106, 111, 126, 133, 134, 135, 139, 143, 147, 148, 153, 155, 156, 157, 166, 167, 173, 179, 183, 184, 185, 186, 189, 190, 193, 197
de Paget, 176, 177
esporádico, 178
localizado, 163
metastásico, 148, 149, 150, 158, 163
a pulmón, 138
no metastásico, 86, 134, 162, 187
osteogénico, 40
secundario, 172
a radiación, 173
con prótesis metálica, 154
con retinoblastoma, 7, 186
hereditario, 16, 28, 162, 178
con sarcoma, 165, 176
de Ewing, 157
de Paget, 29, 176
en recaída, 158
osteogénico, 149
con síndrome
de Bloom, 179
de Li–Fraumeni, 28
de Rothmund–Thomson, 28
de Werner, 179
rapadilino, 5, 179
con toxicidad renal, 158
con tumor
benigno, 123
cerebral, 165
óseo, 96, 149, 150
primario de hueso, 35
con VIH, 68
con VIH/SIDA, 68
inmunosuprimido, 124
oncológico pediátrico, 192
pediátrico, 36, 67, 97, 123, 150, 192
con cáncer, 198
con osteosarcoma, 192
preadolescente, 57
paladar hendido, 5, 16
poiquilodermia, 5, 7, 16, 69, 178
congénita, 28
progeria, 69
progresión tumoral, 124

Q

quiste
aneurismático, 51
óseo, 50, 51, 59
aneurismático, 13, 18, 29, 46, 51, 59, 73, 74, 75, 76

R

rabdomiosarcoma, 13, 68
radio, 140
rapamicina, 166
reacción osteoblástica, 45
recaída pulmonar, 156
remodelación ósea, 3
reparación
ósea, 38, 154
tisular, 102
resistencia tumoral, 62, 167
respuesta tumoral, 97, 165
retinoblastoma, 4, 5, 6, 28, 44, 46, 68, 69, 171, 178, 186
bilateral, 69, 178
familiar, 171
hereditario, 7, 16, 58, 68, 70, 177, 178
ocular, 16
retraso mental, 199
ridaforolimus, 144, 166
riesgo
de cáncer, 179
de fractura, 115, 123
de malignidad, 16
de metástasis, 76, 144
de osteosarcoma, 186
secundario, 172
de sarcoma, 173
robatumumab, 165
ropivacaína, 138
ruptura perióstica, 36

S

sandostatina, 165
sarcoma, 4, 6, 7, 27, 28, 29, 58, 68, 69, 73, 144, 153, 172
condroblástico, 58
de células
claras primario renal, 31
fusiformes, 76
de Ewing, 1, 18, 19, 26, 31, 45, 47, 49, 50, 55, 57, 58, 59, 66, 68, 74, 76, 97, 161, 166, 171, 186
óseo, 97
de hueso, 18, 69
de Kaposi, 68
de Paget, 175, 176
de partes blandas, 7, 45
de tejidos blandos, 69, 171, 172, 177, 178, 179, 186
fibroblástico, 58, 102
fibromixoide, 18
indiferenciado, 17
maligno del hueso, 69
óseo, 15, 27, 79, 94, 171, 172, 184
secundario, 173
osteoblástico, 58
osteogénico, 11, 18, 20, 25, 44, 54, 57, 58, 68, 134, 176
pediátrico, 68
secundario, 172
sinovial, 13, 161
indiferenciado, 18
intraóseo, 19
síndrome
de Baller–Gerold, 5, 179
de Bloom, 5, 6, 7, 16, 28, 69, 162, 179
de compresión nerviosa, 69
de Fanconi, 185

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de Li–Fraumeni, 4, 5, 6, 16, 68, 70, 161, 171, 173, 177, 178
de McCune–Albright, 17, 51
de predisposición familiar a enfermedad neoplásica, 68
de Rothmund–Thomson, 5, 6, 7, 16, 68, 69, 70, 161, 171, 173, 177, 178
de Werner, 5, 6, 7, 16, 69, 70, 162, 179
genético, 5
de predisposición familiar, 5
heredable, 5, 6
mielodisplásico, 174
miocarditis–pericarditis, 184
rapadilino, 5, 8, 16, 179
sorafenib, 144, 166
sordera neurosensorial, 185

T

tamoxifeno, 165
taquicardia, 85
tendinitis, 78
topotecan, 143, 150
toxicidad
neurológica, 62
renal, 62
sistémica, 167
tubular, 185
trabectedina, 158, 164
transformación
oncogénica, 3
sarcomatosa, 3
trasplante
de células madre, 174
de órganos sólidos, 166
trastuzumab, 144, 158, 164
trauma, 35, 67
traumatismo, 78, 174
óseo, 174
tumor, 2, 4, 6, 12, 20, 86, 94, 166
adrenocortical, 68
anaplásico, 28
axial, 150
benigno, 35, 52, 53, 59
intraóseo, 73
cerebral, 7, 66, 68, 198, 199
condroblástico, 17
de células
gigantes, 27, 29, 31, 50, 53, 74, 144, 176
pequeñas, 76
de Evans, 18
de la corteza suprarrenal, 177
de los osteoclastos, 144
de plexos coroides, 7
de Wilms, 3, 97
del esqueleto apendicular, 75
del húmero, 67
del sistema nervioso central, 186
extramedular, 79
extraóseo, 11
híbrido, 18
hipermetabólico, 52
inducido por radiación, 67
intracortical, 74
intramedular, 74, 124
intraóseo, 11
linfoide, 18
lítico intramedular, 176
maligno, 1, 2, 4, 6, 7, 35, 44, 52, 53, 57, 65, 68, 69, 70, 72, 77, 97, 171, 173, 178, 186
de hueso, 1
indiferenciado, 12
mesenquimatoso, 68
pediátrico, 66
primario de hueso, 59, 66, 189
medular intraóseo, 19
metastásico, 15, 82, 107, 150
mieloide, 18
necrótico, 102
neuroectodérmico, 18
primitivo periférico, 31
óseo, 13, 15, 17, 18, 19, 36, 37, 59, 66, 68, 73, 74, 77, 96, 97, 101, 102, 112, 126, 127, 199
benigno, 36, 57, 58, 59, 76
maligno, 1, 35, 36, 39, 58, 66, 79, 97, 123, 141, 175
metastásico, 12
primario, 12, 36
osteoblástico, 19
osteogénico, 44
osteoide, 74
primario, 183
de hueso, 66, 127
de la extremidad, 65
primitivo neuroectodérmico periférico, 18
sólido, 28, 43, 115, 144, 165, 166, 171
maligno, 66, 186, 187
tumoración
maligna secundaria, 172, 173
ósea, 36

V

VIH, 68
vincristina, 142

ISBN 978-607-741-115-4
9 786077 411154
www.editalfil.com